

# ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR

## Etude expérimentale de la Poliomyélite aiguë (Maladie de Heine-Medin)

PAR K. LANDSTEINER (VIENNE) ET C. LEVADITI (PARIS)

AVEC LES PL. XIV ET XV

*Travail du Labor. de l'Hôpital Wilhelmine de Vienne et de l'Institut Pasteur de Paris.*

Depuis longtemps déjà, l'affection désignée sous le nom de *poliomyélite aiguë* (maladie de Heine-Medin) était étudiée au point de vue des manifestations cliniques et de l'épidémiologie; son étiologie restait cependant obscure, malgré le grand nombre de travaux se rapportant à cette question. La plupart de ces travaux ont eu pour but la recherche de l'agent pathogène dans les tissus et les humeurs des sujets atteints de poliomyélite. Certains auteurs (1) (Schultze, Geirsvold, Potpeschnigg, entre autres) ont réussi à cultiver diverses variétés de coccus, en ensemençant le liquide céphalo-rachidien sur des milieux ordinaires. Toutefois, les microorganismes isolés ont varié suivant les cas et les observateurs, et, d'autre part, lorsqu'on eut soin d'éviter les contaminations, on n'obtint que des résultats négatifs (Marthe Wollstein, Wickman, etc.).

Tout progrès dans l'étiologie de la maladie de Heine-Medin semblait ainsi arrêté, quand Landsteiner et Popper découvrirent la transmissibilité de l'infection au singe et rendirent possible l'étude expérimentale. Depuis, de nombreux auteurs ont confirmé cette constatation et, de divers côtés, on a apporté d'in-

(1) Consulter pour la littérature : WICKMAN, *Beitr. zur Kenntins der Heine-Medin-schen Krankheit*, Berlin, Karger 1907; HARBITZ ET SCHEEL, *Patholog. anatom. Untersuch. ueber akute Poliomyelitis*, Dybwad, Christiania, 1907; LANDSTEINER ET POPPER, *Zeitschr. für Immunitätsforschung*, 1909, vol. II, p. 37.

téressantes contributions sur la nature du virus, son mode d'action, ses voies de pénétration, l'immunité qu'il engendre, etc.

Landsteiner et Popper (1) ont réussi à conférer la poliomyélite aux simiens inférieurs en leur inoculant, dans la cavité péritonéale, une émulsion de moelle épinière provenant d'un enfant qui avait succombé à la suite d'une attaque aiguë de paralysie infantile. Les manifestations cliniques chez les animaux infectés expérimentalement, de même que les altérations anatomo-pathologiques, étaient identiques à celles que l'on constate habituellement chez l'homme. L'ensemencement des matériaux virulents étant resté stérile, les auteurs ont pensé que le virus de la poliomyélite devait appartenir à la catégorie des microorganismes invisibles. Cette hypothèse était d'autant plus vraisemblable qu'il y avait, non seulement au point de vue expérimental, mais aussi anatomo-pathologique, des analogies étroites entre la poliomyélite d'une part et la rage d'autre part (Cf. Wickman). Deux tentatives de passage, faites en injectant à des simiens neufs une émulsion de moelle provenant d'un singe inoculé avec du virus humain, restèrent infructueuses, probablement parce que le matériel d'inoculation avait été puisé à une période trop avancée de la maladie.

Ces premières constatations furent confirmées par Knoepfelmacher (2) et par Strauss et Huntoon (3). Il fallait cependant réaliser la transmissibilité de l'infection en série pour pouvoir entreprendre l'étude expérimentale de la paralysie infantile. Nous entreprîmes donc des recherches dans cette voie, dès que nous eûmes à notre disposition un nouveau virus de provenance humaine et nos tentatives aboutirent à des résultats nettement positifs (4). Le virus dont nous nous sommes servis provenait d'un enfant dont voici l'observation :

*Observation.* — L'enfant âgé de treize mois entre à l'hôpital Wilhelmine de Vienne, le 5 novembre 1909. Il montre depuis trois jours une faiblesse des muscles de la nuque, toussé et est enroué. A l'examen on constate une res-

(1) LANDSTEINER, *Wien. Klin. Woch.*, 1908, décembre, LANDSTEINER ET POPPER, *Zeitschr. für Immunitätsforschung*, 1909, vol. II, p. 37; *Sit. der Ges. d. Aertzte in Wien*, 18/XII, 1908.

(2) KNOEPFELMACHER, *Med. Klinik*, 1909, p. 1671.

(3) STRAUS ET HUNTOON, *New-York med. Journal*, 1909, vol. XCI, p. 64.

(4) LANDSTEINER ET LEVADITI, *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 1909, 29 novembre; *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1909, 27 novembre.



piration difficile, une paralysie des muscles du larynx et de la nuque, et une disparition du réflexe abdominal; les réflexes rotuliens sont conservés. Le 6 novembre, dyspnée inspiratoire, disparition des réflexes rotuliens et faiblesse dans les mouvements des membres inférieurs. L'enfant succombe le 6 novembre et la nécropsie, pratiquée quelques heures après la mort, révèle des lésions typiques de poliomyélite aiguë. Ces lésions, répandues dans les divers segments de la moelle épinière, sont représentées dans la fig. 1. Pl. XIV.

Des fragments de la moelle dorsale, placés dans un mélange de glycérine et d'eau salée (une partie de glycérine pour deux parties de solution isotonique de NaCl) furent envoyés à Paris et servirent à infecter un chimpanzé. Reçus à l'Institut Pasteur le 10 novembre, c'est-à-dire *quatre jours* après la mort de l'enfant, ces fragments furent triturés dans 20 c. c. d'eau salée et l'émulsion fut injectée à la dose de 5 c. c. dans le péritoine d'un chimpanzé femelle. L'animal ne présenta aucun trouble apparent jusqu'au 16 novembre. On constata alors un léger abattement, mais pas de phénomènes paralytiques bien nets. Le 17, on le trouve couché, la tête penchée, la bouche ouverte; incapable de se déplacer, il fait des efforts inutiles pour se relever. A l'examen, on constate une paralysie complète du pied droit et presque complète de la jambe gauche. Les muscles abdominaux sont flasques, ceux de la nuque et du maxillaire inférieur nettement parésiés. L'animal meurt dans la nuit et la nécropsie est pratiquée le 18 novembre.

*Nécropsie et examen microscopique.* — Pas de lésions apparentes des organes, sauf une dégénérescence du rein. La substance grise de la moelle, dans toute son étendue, est plus molle et nettement hypérémiee; on note une hypérémie manifeste des méninges cérébrales. Le liquide céphalo-rachidien, retiré par ponction de la dure-mère au niveau du bulbe, est trouble; il contient de nombreux lymphocytes. Les lésions histologiques intéressent surtout la substance grise. Les vaisseaux sont entourés de plusieurs couches de cellules mononucléaires, lymphocytes et gros macrophages, accumulés dans les espaces lymphatiques périvasculaires. Au niveau des cornes antérieures on constate des nodules inflammatoires, riches en globules blancs polynucléaires, en partie détruits. Dans la région lombaire, il y a disparition presque complète des cellules nerveuses, lesquelles sont réduites à l'état de vestiges; ces cellules sont fragmentées et dissociées par des leucocytes mono et polynucléaires (Pl. XV, fig. 5). Les phénomènes de neuronophagie sont des plus nets. En outre, on décèle une infiltration des méninges séreuses par des lymphocytes mononucléaires et aussi des traînées inflammatoires périvasculaires dans la substance blanche. Ces altérations, qui occupent toute l'étendue de la moelle épinière, avec prédominance dans

la région lombaire, sont moins prononcées au niveau de l'écorce cérébrale. *Nous n'avons pas révélé la présence du corpuscule de Negri dans la corne d'Amon.*

Avec une émulsion de moelle de ce chimpanzé, nous avons inoculé dans le cerveau (0,25 c. c.) et le péritoine (4 c. c.) deux *Macacus cynomolgus*; les deux singes se paralysèrent après une incubation de 5 jours et l'examen microscopique révéla chez eux des lésions typiques de poliomyélite.

Des expériences analogues, entreprises à Vienne avec le même virus, par l'un de nous en collaboration avec M. Prasek (1), sur des singes inférieurs, ont abouti à des résultats comparables à ceux que nous venons d'exposer. Il en résulte que *la poliomyélite aiguë peut être transmise en série aux diverses espèces simiennes par inoculation du virus dans le cerveau ou la cavité péritonéale, la maladie expérimentale étant identique à celle de l'homme au point de vue de ses manifestations cliniques et des lésions anatomo-pathologiques qu'elle provoque.*

Peu de temps avant la publication de nos recherches, Flexner et Lewis (2), de même que Leiner et Wiesner (3) ont relaté des expériences analogues aux nôtres, expériences confirmées bientôt après par Roemer (4). Depuis, toute une série de notes publiées par ces auteurs et par nous-mêmes sont venues préciser les détails de la maladie de Heine-Medin expérimentale. Les résultats, enregistrés presque simultanément par Flexner et Lewis, à l'Institut Rockefeller de New-York; par Leiner et Wiesner au laboratoire de Weichselbaum; à Vienne, par Roemer à Marbourg et par nous-mêmes, sont, pour la plupart, concordants. Nos propres recherches ont été résumées dans une série de communications présentées à la Société de Biologie et à l'Académie des Sciences; nous les exposerons en détail dans le présent mémoire.

### I. — *Manifestations cliniques de la poliomyélite expérimentale du singe.*

La période d'incubation qui s'écoule entre le moment de l'ino-

(1) Z. f. Immunitätsf., 1910, vol. IV, p. 584.

(2) FLEXNER ET LEWIS, Journ. of the Americ. med. assoc., 1909, 13 novembre, vol. LIII, n° 20, p. 1639.

(3) LEINER ET WIESNER, Wiener klin. Woch., 1909, n° 49, vol. XXII; Ges. f. innere Med. (Vienne), 18/XI, 1909.

(4) ROEMER, Münch. med. Woch., 1909, n° 49.



culatation du virus et l'apparition des premières manifestations morbides, dure de 7 à 11 jours. L'incubation la plus courte a été, dans nos expériences, de 4 jours, la plus longue de 20 jours; elle peut dépasser ce terme, puisqu'un animal, infecté par Leiner et Wiesner, n'est devenu paralytique qu'après 46 jours.

La durée de la période d'incubation peut être notablement prolongée lorsqu'on injecte aux singes des quantités relativement faibles de virus. Nous l'avons constaté dans nos recherches concernant l'activité du virus filtré à travers des bougies Berkefeld, comme il résulte des expériences relatées plus loin. (page 849).

Leiner et Wiesner ont enregistré des faits intéressants concernant les rapports entre la durée de la période d'incubation et la gravité des phénomènes morbides d'une part, la quantité de virus administré aux animaux, d'autre part. Ils ont vu, à ce propos, que si l'on augmente au delà d'une certaine limite cette quantité (injection d'émulsions nerveuses non diluées), on prolonge la période d'incubation et on rend sensiblement plus légères les manifestations morbides. Il a été impossible, jusqu'à présent, de préciser la raison de ce fait, en apparence paradoxal. Il se peut que le système nerveux des singes malades renferme, à côté du virus, quelques principes empêchants, capables de neutraliser ce virus, et analogues aux substances antirabiques découvertes par Marie dans les centres nerveux des animaux neufs. Les expériences que nous avons entreprises dans le but de déceler ces substances empêchantes dans la moelle et le cerveau du singe, n'ont abouti qu'à des résultats imprécis.

La maladie débute par quelques phénomènes prodromiques, tels que l'agitation, l'excitabilité, ou au contraire la prostration, accompagnés d'une perte d'appétit. Souvent on constate une augmentation de la température centrale; toutefois, la température des singes en captivité varie trop pour que l'on puisse parler d'une véritable *fièvre du début* dans la paralysie infantile expérimentale. Un des symptômes prodromiques les plus constants, c'est le *tremblement plus ou moins généralisé*, précédant de peu l'éclosion des phénomènes paralytiques.

Quelques heures après ces premières manifestations, rarement après 1 ou 2 jours, on enregistre les paralysies qui débute habituellement par les extrémités inférieures et peuvent être unilatérales; bientôt les troubles paralytiques envahissent



tout le train postérieur. L'animal fait des efforts pour se déplacer, titube et tombe fréquemment; suspendu par l'extrémité céphalique, il laisse tomber les membres inférieurs, dont la musculature est flasque



Fig. 1.

(fig. 1). Lorsque la poliomyélite évolue légèrement, comme, par exemple, chez les singes qui offrent une certaine résistance naturelle, ou bien chez les animaux auxquels on administre de faibles quantités de virus, les phénomènes paralytiques restent cantonnés à un membre ou au train postérieur. Mais, en général, les troubles moteurs s'étendent aux muscles des bras, du tronc et de la nuque. L'animal est couché, sa respiration est

lente et irrégulière et seule la musculature de la face fonctionne. La mort survient par suite d'une paralysie des centres bulbaires, la maladie évoluant en 2 ou 3 jours. C'est là ce que nous appellerons le *type ascendant* de la poliomyélite expérimentale, type qui rappelle la paralysie de Landry, observée fréquemment par Wickman et d'autres au cours des épidémies de paralysie infantile.

Le *type supérieur* débute par des troubles paralytiques intéressant les muscles de la nuque et, plus ou moins, les membres supérieurs. L'animal se déplace avec aisance, mais sa tête reste



penchée en avant et ses bras pendants. Dans quelques cas, plus rares, on observe, comme premier symptôme, une paralysie des nerfs crâniens, en particulier du *facial* et de l'oculo-moteur. C'est ce que nous avons constaté avec Stanesco (1) chez un *Macacus cynomolgus* infecté par voie cérébrale et dont voici l'histoire :

*Macacus cynomolgus* n° 90 sert de témoin dans une expérience destinée à préciser l'action microbicide du sérum des singes ayant survécu à une attaque aiguë de [poliomyélite (page 870). Il est inoculé dans le cerveau (0,5 c. c.) et la cavité péritonéale (5 c. c.) avec une émulsion de moelle provenant d'un singe infecté. L'inoculation est faite le 27/I et jusqu'au 5/II, l'animal ne montre aucun trouble apparent. A ce moment (*incubation de 9 jours*), on constate une *paralysie faciale gauche des plus nettes* (fig. 2). Le côté gauche de la face est flasque et immobile, l'œil gauche entièrement ouvert, la bouche déviée du côté droit. Lorsque l'animal grimace ou veut mordre, seul le côté droit de la face se rétracte. La paralysie apparaît nettement quand le singe, pour se défendre, fait des mouvements réflexes avec les muscles de la face; alors l'œil droit se ferme, pendant que les paupières gauches restent ouvertes; on remarque, en outre, une paralysie partielle des muscles moteurs de l'œil.



Fig. 2.

Le même jour, vers cinq heures du soir, l'animal présente une parésie des membres inférieurs; il se déplace difficilement et tombe fréquemment de côté. Le lendemain la paralysie est généralisée; le singe reste couché, les muscles de la face immobiles, la respiration lente et irrégulière. On le sacrifie et on fait l'examen histologique du système nerveux.

*Examen histologique.* — Pas de lésions visibles de l'écorce cérébrale (région sylvienne) et des noyaux centraux. Les parties supérieures de la *protubérance* n'offrent que très peu d'altérations; celles-ci sont, au contraire, très accentuées au niveau des noyaux du facial. Il s'agit de lésions inflamma-

(1) LEVADITI ET STANESCO, *C.R. de la Société de Biologie*, séance du 16 avril 1910.

toires et dégénératives ressemblant à celles que l'on constate habituellement dans la moelle épinière des [singes atteints de poliomyélite Pl. XIV, fig. 6 et 7].

Ajoutons que souvent ces divers types de paralysie infantile expérimentale se combinent entre eux, donnant lieu à des *formes mixtes*.

Chez les animaux atteints plus légèrement, la maladie, après avoir traversé une phase aiguë, passe à l'état chronique. Les singes conservent leurs paralysies tout en offrant un état général



Fig. 3.

satisfaisant. On constate chez eux des atrophies musculaires et même des déformations plus ou moins accentuées des membres atteints (fig. 3). Il n'est pas rare d'observer, chez certains d'entre eux, une rétrocession des troubles paralytiques, sans qu'il y ait, toutefois, une véritable *restitutio ad integrum*. La maladie peut d'ailleurs récidiver, comme il résulte des constatations de Roemer et de Levaditi et Stanesco (1). Ainsi, le premier de ces auteurs relate l'histoire d'un singe paralysé 12 jours après l'inoculation et qui montra une amélioration sensible au bout de 7 jours;

3 semaines après, il y eut récurrence et l'animal succomba après 2 jours de maladie. De leur côté, Levaditi et Stanesco ont eu l'occasion d'examiner le système nerveux d'un de nos singes (*Rhesus* n° 66) qui, inoculé le 5/I, montra une paralysie du train

(1) LEVADITI et STANESCO, *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1910, 12 février.



postérieur le 16/I et succomba 29 jours après, avec des phénomènes de poliomyélite chronique. Or, l'examen histologique révéla, en dehors des lésions qui caractérisent la paralysie infantile chronique (chap. II), des altérations aiguës (foyers inflammatoires à leucocytes polynucléaires dans le bulbe et la protubérance).

## II. — *Histologie pathologique (en collab. avec M. Stanesco).*

### *Mécanisme des récidives.*

Les altérations du système nerveux chez les singes atteints de poliomyélite ressemblent en tous points à celles qui caractérisent la maladie de Heine-Medin et qui ont été décrites en particulier par Harbitz et Scheel et par Wickman. Macroscopiquement, on observe souvent dans la moelle épinière des hyperémies et un état oedémateux qui s'étend aux méninges séreuses et à la substance grise; dans d'autres cas, on constate des foyers hémorragiques disséminés dans les cornes antérieures. Les *lésions microscopiques* sont disséminées dans toute l'étendue de la moelle, mais prédominent dans les zones qui correspondent aux membres paralysés, en particulier dans les segments cervical et lombaire. En voici les principaux caractères :

Les méninges séreuses sont infiltrées par des cellules mononucléaires à noyaux ronds et fortement colorés, et par de rares polynucléaires; l'infiltration lymphocytaire se poursuit le long du septum antérieur (Pl. XIV, fig. 5) et devient plus accentuée autour des vaisseaux de la substance blanche. L'inflammation paraît se continuer des méninges au tissu médullaire, en suivant les gaines périvasculaires, pour y constituer les *man-teaux cellulaires* qui enveloppent les vaisseaux sanguins (Pl. XIV, fig. 3). Dans la substance grise, en particulier dans les cornes antérieures, on remarque des foyers d'infiltration cellulaire plus ou moins circonscrits (Pl. XV, fig. 1), foyers constitués en partie par des leucocytes à noyaux polymorphes, en état de caryorhexis. A ces polynucléaires s'ajoutent des lymphocytes et des cellules à noyaux plus volumineux, ronds ou ovalaires, à protoplasma abondant (*Polyblastes* de Wickman) (Pl. XIV, fig. 3.) De plus, la substance grise montre un

état cedémateux plus ou moins diffus et des hémorragies microscopiques (Pl. XIV, fig. 4).

Les *cellules nerveuses* (Pl. XIV, fig. 6 et 7, Pl. XV, fig. 5) sont altérées d'une façon inégale. Le plus souvent elles sont profondément lésées et montrent une dégénérescence granuleuse ou vacuolaire du protoplasma, de même qu'une fonte plus ou moins complète des corpuscules de Nissl. A ces altérations qui marquent le début du processus, succède l'envahissement des éléments nerveux par des cellules migratrices. Des leucocytes polynucléaires et aussi des lymphocytes et des macrophages s'accumulent autour des neurones et s'insinuent dans le corps protoplasmique et le noyau, dont ils achèvent la destruction en agissant de deux manières : d'une part, les polynucléaires paraissent provoquer une fonte du protoplasma et, d'autre part, ces éléments migrants, en particulier les macrophages, englobent les débris qui résultent de la désintégration des cellules nerveuses. Ces processus de *neuronophagie* et de *neuronolyse* aboutissent à l'anéantissement total du neurone. Finalement, surtout chez les animaux qui ont reçu du virus de passage, on constate, à la place des cellules nerveuses, des amas de globules blancs, en grande partie dégénérés, amas qui revêtent la forme de l'ancien neurone détruit et qui rappellent ceux décrits tout récemment chez l'homme par Wickman (1). (Pl. XIV, fig. 6 et 7.)

Ces lésions ne sont pas limitées à la moelle épinière; on les retrouve aussi dans le bulbe et la protubérance. Lorsque la maladie se complique de troubles paralytiques du domaine du facial et de l'oculo-moteur, on décèle des altérations semblables dans les noyaux d'origine des nerfs crâniens, témoin l'observation que nous avons relatée en collaboration avec Stanesco (page 839). En même temps que Flexner et Lewis, nous avons observé des infiltrations cellulaires et des lésions dégénératives dans les *ganglions intervertébraux*, lésions qui rappellent jusqu'à un certain point celles de la rage. Ajoutons que chez un certain nombre de nos animaux, nous avons constaté des foyers inflammatoires discrets autour des vaisseaux de la substance grise de l'écorce cérébrale et des noyaux centraux, et qu'il nous a été im-

(1) WICKMAN, *Deutsche Zeitschr. für Nervenheilkunde*, 1910, vol. XXXVIII, p. 396.



*possible de découvrir des corpuscules de Negri dans la corne d'Amon.*

Quel est le mécanisme qui préside à la genèse de ces lésions? Le fait que les cellules nerveuses offrent des altérations dégénératives à un moment où les infiltrations péri-vasculaires sont relativement peu prononcées, montre que *le virus* (ou les produits toxiques qu'il élabore) *agit primitivement sur ces cellules, et que la dégénérescence des neurones n'est pas sous la dépendance des lésions vasculaires.* On ne saurait non plus attribuer avec certitude les altérations des vaisseaux et des méninges à la désintégration primitive des cellules nerveuses, le virus pouvant engendrer lui-même directement ces altérations. D'après nous (1), le microbe de la poliomyélite envahit le système nerveux en suivant les espaces lymphatiques qui entourent les vaisseaux sanguins. Arrivé dans la substance grise, le parasite s'attaque aux cellules nerveuses, pénètre dans leur protoplasma et y pullule. La pullulation du virus, et peut-être aussi la sécrétion de quelque toxine, amène, d'une part, la dégénérescence primitive du neurone, et, d'autre part, une réaction inflammatoire autour de ce neurone, réaction constituée par des polynucléaires et des mononucléaires. Les leucocytes sous l'action nécrotisante du microbe (ou de ses sécrétions), dégénèrent à leur tour, et cette première phase du processus aboutit ainsi à une masse de détritüs destinée à être résorbée. Il est possible que les polynucléaires, en se détruisant, mettent en liberté quelque ferment protéolytique, lequel, agissant sur ces détritüs, les dissolve en partie. Quoi qu'il en soit, ce sont les éléments mononucléaires, macrophages de Metchnikoff ou polyblastes de Wickman, qui assurent, par voie de phagocytose, la résorption définitive de ce qui avait été la cellule nerveuse. *La réaction polynucléaire est donc, d'après nous, une réaction d'infection, liée à l'envahissement du neurone par le virus, tandis la résorption des produits résultant de la nécrobiose est l'œuvre des macrophages.*

Nous avons fait quelques tentatives dans le but de préciser la façon dont débutent les lésions inflammatoires et dégénératives chez les animaux infectés expérimentalement. Trois *Macacus cynomolgus* (n<sup>os</sup> 81, 82 et 83) furent injectés dans le cerveau et la

(1) Notre façon de voir se rapproche sensiblement de celle formulée tout récemment par WICKMAN (*Loc. cit.*); elle en diffère cependant par le fait que, d'après nous, le virus offre une affinité spécifique pour les cellules nerveuses.

cavité péritonéale le 25/I avec du virus de passage et sacrifiés deux, quatre et sept jours après l'inoculation. Un témoin, le *Cynomolgus* n° 91 montra le 5/II (onzième jour) une paralysie des plus nettes; les troubles moteurs se généralisèrent rapidement et l'animal fut sacrifié le 6/II. L'examen histologique révéla des lésions typiques de poliomyélite. Chez aucun des singes sacrifiés pendant la période d'incubation, nous n'avons observé des altérations médullaires pouvant être rapprochées de celles qui caractérisent la maladie de Heine-Medin. Seuls les simiens tués le 2<sup>e</sup> et le 4<sup>e</sup> jour ont présenté quelques infiltrations à leucocytes polynucléaires des méninges cérébrales, mais il nous a été impossible de préciser si ces infiltrations étaient dues à l'action du virus, ou bien à l'irritation causée par l'introduction de l'émulsion nerveuse dans le cerveau.

Ces expériences sont trop peu nombreuses pour permettre des conclusions définitives au sujet du moment où débudent les lésions chez les animaux infectés par le virus de la poliomyélite. Toutefois, elles paraissent prouver que ces lésions font leur apparition à un moment très rapproché de l'éclosion des troubles paralytiques. Il est vrai que Leiner et Wiesner ont révélé quelques altérations discrètes (hypérémies, petites hémorragies, dégénérescences des cellules nerveuses) chez un simien sacrifié trois jours après l'inoculation. On ne saurait cependant attribuer avec certitude ces lésions à l'action directe du virus de la maladie de Heine-Medin, attendu que l'animal en question avait présenté des signes d'entérite, et que les altérations n'étant pas nettement inflammatoires, ne peuvent être identifiées avec celles qui caractérisent la poliomyélite aiguë.

\*  
\* \*

Nous avons étudié les lésions histologiques chez les singes qui ont survécu à une attaque aiguë de paralysie infantile expérimentale et, en collaboration avec M. Stanesco (1) nous avons enregistré les faits suivants :

L'examen a porté sur trois animaux paralysés depuis vingt et un, vingt-neuf et soixante-sept jours, dont voici les observations :

*Rhesus* n° 64, inoculé le 14/I, se paralyse le 27/I; il montre une paralysie

(1) LEVADITI ET STANESCO, *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1910, 16 avril.



dé la jambe gauche, se généralisant le 4/II. L'animal meurt le 17/II, après 21 jours de maladie.

*Rhesus* n° 66, inoculé le 5/I, paralysé le 16/I. Paralyse du train postérieur. L'animal meurt le 29<sup>e</sup> jour, après avoir présenté une lésion ulcéreuse du pied, ressemblant au *mal perforant plantaire*.

*Callitriche* n° 26, inoculé le 29/XI, montre une paralysie de la patte gauche le 11/XII; le lendemain, paralysie complète du train postérieur. L'animal meurt le 4/II, après 67 jours de maladie.

*Moelle lombaire*. — Tous nos singes ont présenté des altérations plus ou moins prononcées de la moelle lombaire, ces altérations étant plus marquées chez l'animal qui était paralysé depuis 67 jours (*Callitriche* n° 26). On constate chez ce singe que les cornes antérieures sont transformées en une sorte de tissu cicatriciel nettement délimité du reste de la substance grise (Pl. XV, fig. 2). Au sein de ce tissu, on décèle un réseau de soutien formé par des fibrilles névrogliques assez épaisses et entre-croisées. (Pl. XV, fig. 4). Au centre, comme à la périphérie, ces éléments névrogliques sont mêlés à des cellules particulières, pourvues d'un riche protoplasma et de nombreux prolongements. Ce qui frappe surtout au milieu de ce tissu quasi-cicatriciel, ce sont les nombreux *vaisseaux néoformés*, richement ramifiés. Leurs parois se continuent avec un tissu de granulation, leur endothélium revêt l'apparence caractéristique de l'endothélium des capillaires de nouvelle formation. Ça et là on rencontre des bourgeons vasculaires minces, formés par des cellules endothéliales. Le long de ces nouveaux vaisseaux, on décèle des éléments cellulaires allongés, pourvus de noyaux fusiformes, colorés d'une manière intensive, et aussi des nombreuses cellules rondes, dont le noyau est en partie polymorphe.

*Moelle cervicale et dorsale*. — Chez aucun de nos animaux, qui n'ont jamais présenté de troubles moteurs des membres supérieurs, nous n'avons retrouvé de lésions dans ces régions de la moelle épinière.

*Protubérance et bulbe*. — On ne constate des altérations que chez le *Rhesus* n° 64 et le *Callitriche* n° 26. Chez le premier, on observe, au niveau des noyaux d'origine de certains nerfs craniens, une infiltration par des cellules à noyaux ovalaires et aussi par de très rares polynucléaires. Chez le second on constate : 1° une accumulation d'éléments à noyaux ronds (lymphocytes et macrophages) autour des vaisseaux, et 2° des *foyers d'inflammation aiguë*, formés par des polynucléaires à noyaux dégénérés et fragmentés. Ces foyers, plus ou moins circonscrits, rappellent ceux que l'on découvre habituellement dans la moelle et le bulbe des singes sacrifiés pendant la période aiguë de la maladie.

*Cerveau*. — Chez les singes nos 64 et 66, les lésions cérébrales sont insignifiantes; par contre, chez l'animal qui a survécu 67 jours, on constate de nombreuses cellules rondes autour des vaisseaux et un enrichissement des méninges en lymphocytes, en polyblastes et en de rares polynucléaires.

Ces constatations montrent que les altérations du système nerveux des animaux qui survivent pendant un certain temps à une attaque de paralysie infantile, et qui conservent des troubles

moteurs, diffèrent sensiblement de celles que l'on découvre habituellement chez les simiens sacrifiés en pleine éclosion de l'infection. *Les lésions inflammatoires aiguës cèdent la place à des altérations de nature régressive et réparatrice.*

En outre, chez un de nos animaux (*Callitriche* n° 26) les caractères particuliers des lésions constatées dans le bulbe et la protubérance d'une part, dans la moelle lombaire, d'autre part, montrent qu'il y a eu chez lui deux attaques successives : une première, la plus ancienne, intéressant le segment lombaire, et une seconde, plus récente, localisée à la région bulbo-protubérantielle. *La poliomyélite expérimentale peut donc récidiver* (1) et provoquer des altérations à caractères aigus se surajoutant aux anciennes lésions chroniques. Cette constatation est conforme aux observations de Roemer (2), lequel relate l'histoire d'un singe qui, paralysé 12 jours après l'inoculation, montra une amélioration sensible au bout de 16 jours. Or, trois semaines après, il y eut récurrence, et l'animal succomba à la suite d'une seconde attaque de paralysie infantile (3).

La question des récurrences est intimement liée à celle de la présence du virus dans le système nerveux central des singes sacrifiés pendant et après l'évolution de la période aiguë de la maladie. Quelques tentatives ont été entreprises dans cette voie par Leiner et Wiesner et par nous-même. Les auteurs viennois ont décelé ce virus dans la moelle d'un singe sacrifié 24 jours après le début de l'infection; quant à nos recherches, elles ont fourni les résultats suivants :

[a) *Rhesus* n° 34, inoculé le 27/XII (C=0,5; P = 5 c. c.) (4), paralysé le 7/I (*incub. de 11 jours*). Le 11/I, paralysie du train postérieur; on le sacrifie et sa moelle sert à inoculer le *Mandrill* n° 73. Ce dernier est paralysé le 24/I (*incub. de 13 jours*, paralysie du train postérieur, mort le 26/I).

*La moelle renferme le virus quatre jours après le début de la maladie.*

b) *Rhesus* n° 33, inoculé le 2/XII (C = 0,25, P = 5 c. c.), paralysé le 11/XII (*incub. de 11 jours*, paralysie du train postérieur). Le 14/XII, paralysie du bras droit; les troubles moteurs des membres inférieurs rétro-cèdent. Le 23/XII, il est réinfecté sans succès (*immunité acquise*). On le saigne à blanc le 19/I, 39 jours après le début de la maladie, et la moelle sert à inoculer le *Cynomolgus* n° 40. Ce dernier survit.

(1) Peut-être parce que certains animaux n'acquièrent pas un état réfractaire suffisamment accentué après une première atteinte.

(2) ROEMER, *Münchener med. Woch.*, 1910.

(3) Consulter, à propos des récurrences chez l'homme, WICKMAN (*Loc. cit.*).

(4) C : injection intra-cérébrale; P : injection intra-péritonéale.



c) *Rhesus* n° 35, inoculé le 3/XII ( $C = 0,25$ ,  $P = 5$  c. c.), paralysé le 11/XII (*incub. de 8 jours*, paralysie complète du train postérieur). Le 13/XII, raideur des muscles du cou, paralysie du bras droit. Réinfecté sans succès le 23/XII et sacrifié le 25/I, *soit 45 jours* après le début de la maladie. Sa moelle sert à inoculer le *Cynomolgus* n° 91, lequel survit sans avoir présenté de phénomènes morbides (1).

Il en résulte que *si la moelle du singe sacrifié 4 jours après l'éclosion de la poliomyélite contenait du virus capable de conférer la maladie à d'autres simiens neufs, par contre celle des singes examinés après 39 et 45 jours en était dépourvue*. Si, à ces résultats, on ajoute une expérience de Leiner et Wiesner, démontrant la stérilité du système nerveux d'un animal examiné le *sixième jour*, on doit conclure que *peu de temps après l'évolution de la période aiguë de la paralysie infantile, le virus disparaît des centres nerveux*. Or, comme nous le verrons plus loin, cette disparition coïncide avec le développement d'un état réfractaire acquis des plus marqués, et pourrait en être la conséquence. Aussi, lorsque, dans certains cas, cet état réfractaire ne se développe pas suffisamment, le microbe persiste pendant quelque temps dans les tissus et rend ainsi la récurrence possible. Cela explique, d'une part, la raison d'être des rechutes et, d'autre part, les résultats contradictoires enregistrés par Leiner et Wiesner (infectiosité de la moelle après 24 jours). Nous avons vu, d'ailleurs, que ceux de nos singes dont la moelle était dépourvue de virus, ont résisté à une inoculation d'épreuve, mortelle pour les témoins.

\* \*

Les singes qui survivent plus ou moins longtemps à une attaque aiguë de poliomyélite offrent des atrophies musculaires et, dans certains cas, des déformations des membres. Nous avons examiné, en collaboration avec M. Stanesco (2), les muscles et les nerfs des membres paralysés et nous y avons décelé des altérations dégénératives typiques. Ces lésions sont figurées dans la Pl. XIV, fig. 2.

### III. — *Le virus de la poliomyélite.*

I) *Filtrabilité*. Les nombreuses investigations bactério-

(1) LEVADITI ET LANDSTEINER, *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1910, vol. LXVIII, 11, séance du 19 février.

(2) LEVADITI ET STANESCO, *loc. cit.* ]

logiques auxquelles on avait soumis les matériaux (système nerveux, liquide céphalo-rachidien) provenant de sujets atteints de la maladie de Heine-Medin, ayant abouti à des résultats douteux ou négatifs (1), on a pensé que le virus de la paralysie infantile devait appartenir à la catégorie des microorganismes filtrants. La transmission de l'infection aux singes a rendu possible la vérification de cette hypothèse. Nous avons, en effet, démontré que *l'émulsion de moelles provenant de simiens infectés expérimentalement, préalablement filtrée à travers des bougies en porcelaine ou en terre d'infusoires, est capable de conférer la poliomyélite aux animaux neufs* (2). Nos constatations, confirmées bientôt après par Flexner et Lewis (3) et par Leiner et Wiesner (4) ont, de plus, montré que *le microbe de la maladie de Heine-Medin traverse très facilement ces bougies, beaucoup mieux que celui de la rage*, puisque l'expérience réussit toutes les fois qu'on la tente dans de bonnes conditions.

Nous nous sommes servi de bougies Berkefeld, Chamberland et Reichel (bougies Berkefeld-Nordtmeyer, montées sur filtres Reichel), et nous avons filtré dans le vide, sous une faible pression (30 à 40 cm.) des émulsions virulentes préalablement filtrées sur papier. Afin de contrôler la perméabilité de nos bougies, nous avons préalablement mélangé à l'émulsion une culture de *Prodigiosus*; seules les expériences dans lesquelles l'ensemencement du filtrat dans du bouillon ou sur de la gélose restait stérile entraient en ligne de compte.

En outre, nous avons recherché si le système nerveux des singes paralysés à la suite d'une injection de filtrat stérile, était infectieux pour d'autres animaux neufs. L'expérience ayant fourni des résultats nettement positifs, nous avons conclu que *la maladie engendrée par l'inoculation des émulsions filtrées était bien due au virus proprement dit, et non pas à quelque produit toxique élaboré par le microbe et accumulé dans les centres nerveux*. Voici les détails de nos recherches :

a) *Bougies Berkefeld.* — Le 18/XI, on triture quelques fragments de

(1) Consulter pour la littérature : LANDSTEINER et POPPER, *loc. cit.*

(2) LANDSTEINER et LEVADITI, *C. R. de la Soc. de Biologie*, 27 novembre et 18 décembre 1909; *C. R. de l'Académie des Sciences*, 3 janvier 1910.

(3) FLEXNER ET LEWIS, *Journal of the americ. med. assoc.*, 18 décembre 1909

(4) LEINER ET WIESNER, *Wiener klin. Woch.*, 1910, n° 3.



moelle d'un singe infecté avec du virus de passage, dans un mélange de 3 c. c. de liquide céphalo-rachidien du même singe et 10 c. c. d'eau salée. Une partie de l'émulsion est filtrée sur une petite bougie Berkefeld montée sur verre et le filtrat est injecté aux *Macacus cynomolgus* nos 18 et 19 (C = 0,5 c. c.; P = 5 c. c.). Le *Macacus cynomolgus* n° 100 reçoit la même quantité de l'émulsion non filtrée; il sert de témoin.

*Macacus cynomolgus* n° 18 (Filtrat). Le 26/XI (incub. de 8 jours), paralysie de la patte droite, se généralisant le 27/XI aux deux membres inférieurs. Le 28/XI les troubles moteurs s'étendent aux bras et le 30/XI l'animal reste couché et montre du strabisme; il meurt le 1/XII.

*Macacus cynomolgus* n° 19 (Filtrat). Le 28/XI (incub. de 10 jours), légères parésies, titubation. Paralysie de la jambe gauche le 1/XII. Le 5/XII paralysie du train postérieur, rétrocedant en partie le 23/XII. L'animal survit.

*Macacus cynomolgus* n° 100 (témoin). Le 23/XI (incub. de 5 jours), tremblements généralisés le matin, paralysie du train postérieur le soir. Le 24/XI, paralysie généralisée, l'animal est mourant. On le tue au gaz.

b) *Bougies Berkefeld et Chamberland*. — Le 29/XI on émulsionne quelques fragments de moelle (virus de passage) dans 20 c. c. d'un mélange à parties égales d'eau salée et de bouillon. Une partie de l'émulsion est additionnée de 2 anses d'une culture de *Micrococcus prodigiosus* sur gélose, puis filtrée 1° sur une petite bougie Berkefeld montée sur verre, et 2° sur une bougie Chamberland, petit modèle. (Pression = 25-30 cm.). Les filtrats sont injectés (C = 0,25 c. c.; P = 4 c. c.) au *Callitriche* n° 26 (Berkefeld) et au *Callitriche* n° 27 (Chamberland). Ensemencés largement sur du bouillon, ils n'ont pas pullulé après 3 jours de séjour à 37 degrés.

Le *Callitriche* n° 25, servant comme témoin, reçoit l'émulsion non filtrée.

*Callitriche* n° 26 (Berkefeld). Le 11/XII (incub. de 12 jours), paralysie du train postérieur, particulièrement de la jambe gauche. Le 12/XII, paralysie presque complète des membres inférieurs. L'animal meurt 67 jours après le début de la maladie.

*Callitrich* n° 27 (Chamberland). Le 15/XII (incub. de 16 jours), parésie des membres inférieurs, se généralisant le 16/XII. L'animal est sacrifié.

*Callitriche* n° 25 (témoin). Le 8/XII (incub. de 9 jours) paralysie de la patte gauche. Très malade le 9/XII, l'animal meurt le matin du 10/XII.

c) *Bougies Berkefeld*. Cette expérience, faite le 1/XII avec deux bougies Berkefeld du même type, a fourni les mêmes résultats. Ici aussi l'épreuve de contrôle a montré l'imperméabilité de ces bougies pour le *Micrococcus prodigiosus*.

Voici le résumé des trois expériences décrites plus haut :

|     | BOUGIES       | SINGES                       | INCUBATION    | EVOLUTION                          |
|-----|---------------|------------------------------|---------------|------------------------------------|
| a { | Berkefeld ... | <i>M. cynomolgus</i> N° 18.  | huit jours.   | meurt après 5 jours                |
|     | Berkefeld ... | <i>M. cynomolgus</i> N° 49.  | dix jours.    | survit                             |
|     | Témoin ....   | <i>M. cynomolgus</i> N° 100. | cinq jours.   | mourant le 2 <sup>e</sup> jour     |
| b { | Berkefeld ... | <i>Callitriche</i> N° 26.... | douze jours.  | survit                             |
|     | Chamberland   | <i>Callitriche</i> N° 27.... | seize jours.  | mourant le lendemain               |
|     | Témoin ....   | <i>Callitriche</i> N° 25.... | huit jours.   | meurt le 2 <sup>e</sup> jour       |
| c { | Berkefeld I.. | <i>Mac. sinicus</i> N° 32.   | douze jours.  | meurt après 15 jours<br>de maladie |
|     | Berkefeld II. | <i>Mac. sinicus</i> N° 28.   | quinze jours. | meurt le 2 <sup>e</sup> jour       |
|     | Témoin ....   | <i>Mac. Rhesus</i> N° 31.    | six jours.    | meurt le 7 <sup>e</sup> jour       |

Ces expériences montrent que le virus de la poliomyélite filtre facilement à travers les bougies Berkefeld et Chamberland et que l'incubation, chez les animaux inoculés avec le filtrat, est sensiblement plus longue que chez les singes infectés avec l'émulsion non filtrée.

Leiner et Wiesner ayant obtenu des résultats négatifs en filtrant le microbe de la maladie de Heine-Medin à travers des bougies montées sur filtres Reichel, nous avons répété les expériences de ces auteurs; contrairement aux affirmations des savants viennois, nous avons constaté que le virus traverse facilement ces bougies (1).

*Filtres Reichel.* Le 18/XII, on émulsionne quelques fragments de moelle (virus de passage) dans un mélange de 50 c. c. d'eau salée et de 10 c. c. de bouillon.

On ajoute deux anses d'une culture de *Micrococcus prodigiosus* sur gélose et on filtre sur deux bougies Berkefeld-Nordtmeyer, montées sur filtres Reichel (A et B).

Les filtrats sont ensemencés sur bouillon et gélose (ils restent stériles) et inoculés à deux singes; un troisième singe, injecté avec l'émulsion non filtrée, sert de témoin (C = 0,25 c. c.; P = 3 c. c.).

*Rhesus n° 23 (Reichel A).* Le 29/XII (incub. de 11 jours), parésie du train postérieur; paralysie des deux jambes le 30/XII, se généralisant le 1/I. L'animal est mourant le 3/I. On le sacrifie.

*Macacus cynomolgus n° 24 (Reichel B).* Le 26/XII, (incub. de 8 jours), couché, paralysie généralisée. L'animal est sacrifié.

*Mandrill n° 25 (témoin).* Le 22/XII (incub. de 4 jours), tremblements généralisés, titubation. L'animal meurt le 23/XII.

(1) LANDSTEINER ET LEVADITI, C. R. de l'Acad. des Sciences, 3 janvier 1910.



La moelle du *Macacus cynomolgus* n° 24 (singé infecté avec l'émulsion filtrée) sert à inoculer (C = 0,5 c. c.; P = 5 c. c.) le :

*Cynocéphale A.* Le 30/XII (*incub. de 4 jours*), titubation, convulsions accompagnées de cris. Le 31/XII, tremblements. Sacrifié le 31/XII. Lésions typiques du système nerveux.

Cette expérience prouve que le virus de la poliomyélite traverse les bougies Berkefeld montées sur filtres Reichel et que la moelle des singes inoculés avec le filtrat se montre virulente pour d'autres simiens neufs. Le filtrat engendre donc la maladie grâce au virus qu'il renferme, et non pas par quelque toxine accumulée dans le système nerveux.

II) *Conservation dans la glycérine.* Nous avons pu établir que le virus de la paralysie infantile se conserve pendant très longtemps dans de la glycérine additionnée d'eau salée isotonique (1). Notre première expérience nous avait déjà montré que ce virus, placé dans un mélange d'un tiers de glycérine et de deux tiers de solution physiologique (8,5 0/000) conservait sa virulence au moins pendant 4 jours. Des recherches plus détaillées ont précisé la durée de cette conservation du microbe dans les milieux glycinés; les voici :

Le 29/XI des fragments de moelle dorsale du *Macacus cynomolgus* n° 16, (virus de passage) sont placés dans de la glycérine au tiers et conservés jusqu'au 6/XII (7 jours) à la glacière. A ce moment on les triture avec de l'eau salée et l'émulsion est injectée au *Rhesus* n° 44 (C = 0,25 c. c.; P = 5 c. c.).

*Rhesus* n° 44. Le 12/XII (*incub. de 6 jours*), titubation, parésie légère. Le 13/XII, paralysie du train postérieur; paralysie du bras gauche le 14/XII. Les troubles moteurs vont en augmentant jusqu'au 23/XII, date à laquelle on sacrifie le singe.

b) *Mac. sinicus* n° 20 est inoculé le 27/XII (C = 0,25; P = 5 c. c.), avec la moelle du *Sinicus* n° 48, conservée dans de la glycérine au tiers et à la glacière pendant 11 jours. Le 5/I (*incub. de 9 jours*), tremblements généralisés, titubation. Meurt le 6/I.

*Macacus Rhesus* n° 45 est inoculé le 27/XII, avec la moelle du *Rhesus L*, conservée de la même manière pendant 20 jours. Le 6/I (*incub. de 10 jours*), titubation, parésie des jambes. Le 7/I, paralysie généralisée. L'animal est sacrifié.

*Macacus Rhesus* n° 34 est inoculé le 27/II avec la moelle du *Mandril* n° I, conservée de la même manière pendant 22 jours. Le 7/I (*incub. de 11 jours*), paralysie du train postérieur. L'animal est sacrifié le 11/I.

(1) LANDSTEINER ET LEVADITI, *C. R. de la Soc. de Biologie*, 27 novembre et 18 décembre 1909; *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 10 janvier 1910.

Ces expériences prouvent que le virus de la poliomyélite conserve sa pathogénité dans de la glycérine diluée, et à la température de la glacière, pendant au moins 22 jours. Sa virulence ne paraît pas diminuer dans ces conditions, attendu que la maladie qu'il provoque ne diffère pas de celle engendrée par le virus frais, ni au point de vue de la durée de l'incubation (6, 9, 10 et 11 jours, en moyenne 8 jours), ni en ce qui concerne son évolution et sa gravité. Il en résulte qu'au point de vue de la conservation dans la glycérine, il y a des analogies frappantes entre le microbe de la paralysie infantile, d'une part, et ceux de la rage, de la peste aviaire et de la vaccine, d'autre part. Ajoutons que nos constatations ont été confirmées par Roemer et Joseph (1), lesquels ont établi que les émulsions glycinées sont actives après 5 mois de conservation, et aussi par Flexner et Lewis (2).

Émulsionnées dans de l'eau salée et soumises à des températures inférieures à zéro degré, les moelles se montrent infectieuses après un temps de conservation assez long. C'est ce qui résulte de nos recherches (3) et aussi des constatations de Flexner et Lewis (4) et de Leiner et Wiesner.

La moelle du *Macacus cynomolgus* n° 17 est émulsionnée dans de l'eau salée isotonique et congelée le 25/XI. On la conserve à l'état de congélation jusqu'au 6/XII (11 jours), puis on l'injecte au :

*Rhesus* n° 43 (C = 0,25 c. c.; P = 4 c. c.). Le 12/XII (incub. de 6 jours), parésie du train postérieur. Le 14/XII, paralysie des deux jambes. L'animal survit.

III) *Dessiccation*. En outre, nous avons établi que les émulsions de moelles provenant de singes infectés, desséchées dans le vide, sur de l'acide sulfurique, conservent leur virulence pendant un temps assez prolongé (15 jours au moins). C'est ce qui résulte de l'expérience suivante :

La moelle d'un *Rhesus*, sacrifié en pleine attaque aiguë de paralysie, est émulsionnée dans quelques centimètres cubes d'eau salée; l'émulsion est étalée dans une boîte de Petri et desséchée dans le vide sur de l'acide sulfurique. L'exsiccateur reste à la température de la chambre du 8 au 23/XII, soit 15 jours. A ce moment on délaie une parcelle du tissu desséché et préalablement trituré, dans 5 c. c. d'eau salée et on injecte l'émulsion dans le cerveau (0,25) et le péritoine (3 c. c.) du :

(1) ROEMER ET JOSEPH, *Münch. med. Woch.*, 1909, n° 49; 1910, n° 7, n° 20.

(2) FLEXNER ET LEWIS, *The Journ. of the americ. med. assoc.*, 1909, 18 décembre.

(3) LEVADITI ET LANDSTEINER, *C. R. de la Soc. de Biologie*, 18 décembre 1909.

(4) FLEXNER ET LEWIS, *The Journ. of the americ. med. assoc.*, 1910, 1<sup>er</sup> janvier.



*Macacus cynomolgus* n° 55. Le 1/I (*incub. de 9 jours*), paralysie à type supérieur; le 2/II l'animal meurt, et l'examen de la moelle montre des lésions caractéristiques de poliomyélite.

Quelques expériences relatées par Leiner et Wiesner (1) semblent contredire celle que nous venons d'exposer. Les auteurs ont vu, en effet, que la dessiccation du matériel virulent (en couches minces) soit pendant 4 heures à la température du thermostat, soit pendant 24 heures à celle de la chambre, rend le virus inactif. Nous pensons que cette perte de l'activité pourrait être due au mode particulier de dessiccation employé par ces auteurs.

La résistance qu'oppose le virus de la paralysie infantile à la dessiccation, résulte également de nos recherches concernant la *conservation des moelles d'après le procédé de Pasteur, appliqué à la rage*. Dans le but de vacciner des singes suivant ce procédé, nous avons placé des fragments de moelle dans des flacons contenant de la potasse et nous les avons conservés pendant un temps variable à 22 degrés et à l'abri de la lumière. Leur virulence a été essayée après *neuf et vingt-quatre* jours, par injection intra-cérébrale; les résultats sont consignés ci-dessous :

a) Moelle du *Macacus cynomolgus* n° 100, conservée sur KOH, du 24/XI au 3/XII soit 9 jours; des fragments sont émulsionnés dans de l'eau salée et inoculés au :

*Macacus Rhesus* n° 35 (C = 0,25 c. c.; P = 5 c. c.). Le 11/XII (*incub. de 8 jours*), paralysie des membres inférieurs; le 13/XII, paralysie du bras droit et des muscles de la nuque. L'animal survit.

b) Moelle du *Macacus Rhesus* n° 21, conservée sur KOH du 11/XII au 4/I (*soit 24 jours*); des fragments sont émulsionnés dans de l'eau salée, puis inoculés au *Macacus cynomolgus* n° 51. Le 22/I (*incubation de 18 jours*), parésie du train postérieur; le 23/I, paralysie généralisée, l'animal est sacrifié.

Il en résulte que le virus, conservé d'après le procédé de Pasteur appliqué à la rage, garde sa virulence *au moins pendant 24 jours*. C'est là une constatation particulièrement importante. Elle montre que le parasite de la maladie de Heine-Medin est plus résistant que le virus rabique à la dessiccation sur de la potasse caustique, puisque, inoculé dans le cerveau, après 24 jours de conservation, il engendre une infection mortelle, cependant que les

(1) LEINER ET WIESNER, *Wiener klin. Woch.*, 1910, n° 3.

moelles rabiques perdent, en général, leur virulence dans les mêmes conditions. En outre, elle prouve que la vaccination des animaux au moyen de ces moelles desséchées peut ne pas être tout à fait inoffensive, attendu que ces moelles contiennent encore du virus capable de provoquer des accidents, lorsqu'il est administré par voie intra-cérébrale (page 867).

IV) *Action de la chaleur.* Nous n'avons pas examiné la résistance du virus à la chaleur. Il résulte cependant des expériences de Leiner et Wiesner (1) et de Flexner et Lewis (2) que le parasite filtrant de la poliomyélite est assez sensible aux élévations de température. Ainsi, d'après les savants américains, les émulsions de moelle perdent leur activité pathogène lorsqu'on les chauffe pendant une demi-heure à 40-50°.

V) *Action des agents chimiques.* Les expériences de Flexner et Lewis et de Leiner et Wiesner, et aussi nos propres investigations montrent que le virus de la paralysie infantile peut envahir le système nerveux central en pénétrant par la muqueuse du nez et par le revêtement muqueux du pharynx et des voies respiratoires. L'importance de ces constatations est capitale au point de vue de la prophylaxie de la poliomyélite épidémique. Elles montrent qu'il faut, avant tout, éviter toute introduction du virus, même desséché, dans le nez et la cavité buccale, et aussi toute lésion traumatique des muqueuses nasale et pharyngée, pouvant faciliter la pénétration du microbe. Il y a aussi lieu d'essayer le pouvoir microbicide des antiseptiques pouvant être appliqués localement, dans un but prophylactique. Nous avons examiné cette dernière question et nous sommes arrivés aux résultats suivants (3) :

a) *Huile mentholée et poudre au menthol, au salol et à l'acide borique.* Nous avons employé, dans une première série de recherches, l'huile mentholée, à 1 p. 0/0, et une poudre ainsi composée :

|                          |          |
|--------------------------|----------|
| <i>Menthol</i> .....     | 0 gr. 2. |
| <i>Salol</i> .....       | 5 gr.    |
| <i>Acide borique</i> ... | 20 gr.   |

2 c. c. d'émulsion virulente sont mélangés à 0 c. c. 5 huile mentholée;

(1) LEINER ET WIESNER, *Wiener klin. Woch.*, 1910, n° 3.

(2) FLEXNER ET LEWIS, *loc. cit.*

(3) LANDSTEINER ET LEVADITI, *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1910, 5 mars 1910, 30 mai.



le mélange est agité, puis maintenu pendant 2 heures à la température de la chambre. 2 c. c. de la même émulsion sont additionnés de 0 gr. 05 de la poudre au menthol; on agite et on laisse séjourner pendant 2 heures à la même température. Le 18/II, on inocule au :

*Macacus Rhesus* n° 96, 0,5 c. c. du mélange n° 1, dans le cerveau. Le 3/III (*incub. de 13 jours*), parésie diffuse, légère titubation. L'animal se remet et survit.

*Macacus Rhesus* n° 97, 0,5 c. c. du mélange n° 2, dans le cerveau. Le 24/II (*incub. de 6 jours*), légers troubles moteurs, qui disparaissent le 26/II. Le 3/III, on ne constate rien de précis; l'animal survit.

*Macacus Rhesus* n° 95 (*témoin*). Le 22/II (*incub. de 4 jours*), paralysie du bras gauche, se généralisant à 25/II. L'animal meurt le 26/II et l'examen histologique montre les altérations caractéristiques de la poliomyélite.

b) *Action exercée par le thymol, le permanganate de potasse et l'eau oxygénée.*

1. *Thymol*. Nous nous sommes servis d'une solution de thymol (thymol, 2 grammes, eau, 1000, alcool, q. s.) que nous avons mélangée à volumes égaux avec une émulsion de moelle virulente (*Cynomolgus* n° 91), filtrée sur papier. Le 21/III, après une heure de contact à 37°, nous avons injecté 0 c. c. 25 du mélange dans le cerveau du :

*Macacus sinicus* n° 68. Le 28/III (*incub. de 7 jours*), parésie, titubation. L'animal est mourant le 29/III, après avoir montré des paralysies multiples; on le sacrifie.

*Macacus Rhesus* n° 70 (*témoin*). Le 30/III (*incub. de 9 jours*), paralysie du train postérieur; le 3/IV, paralysie généralisée, l'animal est sacrifié.

2. *Permanganate de potasse*. Solution à 2/1000, mélange à volumes égaux avec la même émulsion virulente. Le 21/III, après 1 heure de contact à 37 degrés, on injecte 0,25 c. c. dans le cerveau du :

*Macacus sinicus* n° 69. L'animal survit, sans avoir présenté le moindre trouble moteur; le témoin (*Macacus Rhesus* n° 70), comme nous l'avons vu, est paralysé le 9<sup>e</sup> jour.

3. *Eau oxygénée*. Nous nous sommes servi du *Perhydrol Merck*, dilué au 5<sup>e</sup> avec de l'eau salée isotonique. Le 29/III, une émulsion de moelle virulente (*Rhesus* n° 45), préalablement filtrée sur papier, est mélangée, à volumes égaux, avec la solution de perhydrol. Après 45 minutes de contact à 37°, on injecte 0,25 c. c. du mélange dans le cerveau du :

*Macacus Rhesus* n° 79. L'animal survit, sans avoir été malade.

*Macacus Rhesus* n° 77 (*témoin*). Le 6/IV (*incub. de 8 jours*), paralysie à type supérieur, titubation, se généralisant le 7/IV. L'animal meurt le 8/IV.

Ces expériences montrent que si, dans les conditions où nous sommes placés, le thymol ne paraît pas agir sur le virus de la poliomyélite, par contre le menthol, la poudre au salol, menthol et à l'acide borique, le permanganate de potasse et l'eau oxygénée (*Perhydrol*) détruisent in vitro ce virus. De ces produits, c'est le permanganate de potasse et l'eau oxygénée qui semblent les plus actifs, puisque

la virulence a été complètement abolie, après un temps de contact relativement court à la température du corps. Il est inutile d'insister sur les conséquences pratiques de ces recherches; ajoutons qu'elles sont conformes, pour ce qui a trait à l'action parasiticide de l'eau oxygénée, à celles de Flexner et Lewis (1).

### III. — Modes d'infection des animaux.

L'infection des singes réussit lorsque, comme nous l'avons déjà vu, on introduit le virus dans le *cerveau* et la *cavité péritonéale*, et aussi quand on l'administre par la voie *intra-oculaire*. Tout comme dans la rage, l'injection de quelques gouttes d'émulsion virulente dans la chambre antérieure, provoque des phénomènes paralytiques au bout d'une période d'incubation normale; en voici la preuve (2) :

*Macacus sinicus* n° 48, reçoit dans la chambre antérieure de l'œil, le 7/XII, quelques gouttes de virus de passage. Le 14/XII (*incub. de 7 jours*) paralysie à type supérieur, se généralisant le 16/XII; l'animal est sacrifié.

L'introduction du virus par la *voie sous-cutanée* fournit, d'après nos propres recherches, des résultats souvent négatifs. Une seule fois nous avons engendré la poliomyélite en administrant l'émulsion virulente sous la peau et, d'autre part, quelques animaux sont devenus paralytiques au cours de la vaccination par des injections de moelles desséchées, pratiquées également sous la peau. *Le tissu cellulaire sous-cutané se prête donc mal à la résorption du microbe contenu dans l'émulsion nerveuse*. Nous pensons que ce fait pourrait être dû à la réaction locale consécutive à l'injection. Rappelons cependant que Flexner et Lewis ont réussi plus souvent que nous à conférer la paralysie en ayant recours à ce mode d'inoculation.

Nous avons également éprouvé la sensibilité des animaux en déposant le virus sur une *surface cutanée préalablement scarifiée*; le résultat a été négatif.

Quant à l'activité du virus introduit dans la *circulation sanguine*, nous possédons une seule expérience démonstrative, dont voici les détails :

(1) FLEXNER ET LEWIS, *Journ. of the americ. med. assoc.*, 1910, n° 22.

(2) LANDSTEINER ET LEVADITI, *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1909, 18 décembre.



*Macacus Rhesus* n° 0. Le 12/II on pratique une petite laparatomie et on injecte 5 c. c. d'une émulsion virulente (*Rhesus* n° 77) dans une ramification de la veine mésentérique. Le 18/II (*incub. de 6 jours*), paralysie à type supérieur; l'animal meurt le lendemain et l'examen microscopique montre des lésions typiques du système nerveux.

Cette expérience prouve que la circulation sanguine se prête bien au transport du virus vers les centres nerveux; de plus, elle semble indiquer que le microbe de la poliomyélite offre une affinité élective pour le système nerveux central, attendu que, malgré son introduction dans le foie, par l'intermédiaire de la circulation porte, il n'y a pas provoqué de lésions et ne s'y est pas arrêté (1). Enfin, elle montre que le tissu hépatique ne saurait arrêter et neutraliser le virus, lorsque celui-ci envahit l'organisme en franchissant la muqueuse intestinale. En effet, comme nous le verrons dans un instant, les animaux contractent la paralysie infantile quand on leur fait ingérer, dans des conditions déterminées, des émulsions de moelle virulentes (Leiner et Wiesner).

Les *nerfs périphériques* se prêtent-ils à la pénétration et à la propagation du virus dans l'organisme? L'analogie étroite entre la poliomyélite et la rage laissait prévoir que l'introduction du microbe dans les filets nerveux devait engendrer la maladie. Or, nos expériences (2) et aussi celles de Flexner et Lewis (3) ont pleinement confirmé cette prévision.

*Macacus Rhesus* n° 15. Le 1/XII on isole le nerf médian droit et, à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille fine on introduit, en plein tissu nerveux quelques gouttes d'une émulsion virulente; on brûle le point de pénétration de l'aiguille et on suture la plaie. Le 10/XII (*incub. de 9 jours*) paralysie du bras droit; l'animal meurt le 11/XII (lésions typiques dans la moelle cervicale).

*Il est donc hors de doute que le virus de la poliomyélite, introduit dans les nerfs périphériques, envahit tôt ou tard les centres nerveux.* Ce qui est frappant c'est que, d'après nos observations et celles de Flexner et Lewis et de Leiner et Wiesner, les phénomènes paralytiques, chez les singes inoculés dans les nerfs, débutent toujours par le membre correspondant au tronc nerveux inoculé. *Ce fait prouve que le virus chemine le long des filaments nerveux, très vrai-*

(1) Nous venons de voir, en effet, que l'incubation a été de six jours seulement.

(2) LANDSTEINER ET LEVADITI, *C. R. de la Société de Biologie*, 18 décembre 1909.

(3) FLEXNER ET LEWIS, *Journ. of the americ. med. assoc.*, 4 décembre 1909.

semblablement par les espaces lymphatiques des nerfs, et arrive ainsi dans les segments médullaires d'où émanent ces nerfs.

Leiner et Wiesner ont recueilli des constatations semblables à celles que nous venons de relater. Ces auteurs ont vu, de plus, que si, après l'introduction du virus dans un nerf périphérique, on a soin de sectionner ce nerf au dessus du point d'inoculation, on empêche l'éclosion de la maladie. C'est là une nouvelle preuve en faveur de la marche du microbe le long des filaments nerveux.

\* \* \*

Des expériences fort importantes au point de vue de l'épidémiologie de la paralysie infantile, concernant la *pénétrabilité du virus par les muqueuses du tube digestif et des voies respiratoires*, ont été relatées par Leiner et Wiesner et par Flexner et Lewis. Pour ce qui a trait à la muqueuse gastro-intestinale, nous avons tenté de transmettre la poliomyélite aux singes en leur faisant ingérer, à plusieurs reprises, des émulsions virulentes, sans cependant aboutir à des résultats nettement positifs (1).

Ainsi, un *chimpanzé* reçoit le 30 /I, par la sonde stomacale, 10 c. c. d'une émulsion préparée avec la moelle d'un singe infecté (*Callitriche* n° 80); il survit sans avoir présenté de troubles apparents. De plus, le *Macacus sinicus* n° 20 avale, le 25 /XI, 20 c. c. de matière virulente et le lendemain, une nouvelle dose de 20 c. c.; il survit, et le 27 /XII on essaye sa sensibilité en lui inoculant dans le cerveau et le péritoine une émulsion de moelle conservée pendant 11 jours à la glacière (dans de la glycérine au tiers). L'animal est paralysé le neuvième jour.

Ces faits montrent que, dans les conditions où nous nous sommes placés, il n'est pas toujours possible d'infecter le singe par la voie digestive et que l'ingestion de quantités relativement considérables de virus ne confère pas l'immunité. Cependant, Leiner et Wiesner (2) ont été plus heureux que nous en disposant l'expérience d'une façon différente :

Les animaux sont soumis au jeûne pendant 12 et 24 heures, puis on leur injecte dans le péritoine de la teinture d'opium, afin d'empêcher le péristaltisme. A un certain nombre d'entre eux, les auteurs pratiquent la laparotomie et injectent le virus dans

(1) LANDSTEINER ET LEVADITI, *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1909, 18 décembre.

(2) LEINER ET WIESNER, *Wiener klin. Woch.*, 1910, n° 3.



une anse intestinale; on évite ainsi l'action microbicide du suc gastrique. Trois des quatre singes opérés ont contracté la poliomyélite. Dans une autre série d'expériences, Leiner et Wiesner font ingérer à leurs animaux, à deux ou trois reprises, 80 c. c. d'une émulsion nerveuse virulente. Un singe reste indemne, tandis qu'un second montre des phénomènes paralytiques au bout d'une incubation de 7 jours (lésions typiques du système nerveux).

Il est donc certain que le microbe de la maladie de Heine-Medin peut envahir l'organisme en pénétrant par la muqueuse digestive. Dès lors, on doit se demander si l'inconstance des résultats ne tient peut-être pas à ce que cette muqueuse ne devient perméable que si elle est préalablement lésée (érosions, légère inflammation, manifestations d'entérite, si fréquentes chez les simiens en captivité). Quoiqu'il en soit, ces expériences viennent à l'appui des affirmations de Wickman (1) sur la transmissibilité de la poliomyélite par l'intermédiaire du lait et concordent avec les données épidémiologiques de Krause (2). D'après cet auteur, la maladie, au cours de l'épidémie qui a sévi dans les provinces rhénanes, débutait fréquemment par des troubles gastro-intestinaux et provoquait des lésions plus ou moins marquées du tube digestif (hypertrophie des plaques intestinales et des ganglions mésentériques).

Quant aux *voies respiratoires*, leur importance a été mise en lumière par les recherches de Leiner et Wiesner (3) et de Flexner et Lewis (4). Les premiers ont tout d'abord cocaïnisé la muqueuse naso-pharyngée des singes, puis ont recherché si on pouvait leur conférer la maladie : 1° en leur faisant inhaler des émulsions de moelles virulentes; 2° en leur frottant la muqueuse nasale avec du virus frais; et 3° en leur injectant ce virus dans la trachée. Plusieurs de leurs tentatives ont été couronnées de succès, l'infection ayant éclos après une incubation de 5, 11 et 14 jours. De leur côté, Flexner et Lewis ont scarifié la muqueuse nasale et pharyngée d'un *Rhesus* et y ont déposé du virus; l'animal présenta, 6 jours après, une paralysie des plus nettes des muscles de la nuque et des bras.

Il résulte de ces constatations que le microbe de la maladie de

(1) WICKMAN, *loc cit.*

(2) KRAUSE, *Deutsche med. Woch.* 1909, n° 42.

(3) LEINER ET WIESNER, *Wiener klin. Woch.*, 1910, n° 9.

(4) FLEXNER ET LEWIS, *The journal of the americ. med. assoc.* 1910, 2 avril.

Heine-Medin peut contaminer le singe en pénétrant par la muqueuse des voies respiratoires. Toutefois, cette faculté de pénétration ne nous semble pas très marquée, attendu que dans nos expériences, il nous a été impossible d'infecter un chimpanzé et plusieurs autres simiens inférieurs, en leur badigeonnant la muqueuse du nez et du fond de la gorge avec du virus, ou en déposant ce virus dans les fosses nasales sur des tampons d'ouate. En tous cas, de même que pour la voie digestive, on doit se demander si des lésions préalables de la muqueuse, traumatiques ou inflammatoires, ne sont pas nécessaires pour préparer la voie au microbe, d'autant plus qu'il nous a été donné d'observer, en collaboration avec M. Stanesco, chez certains de nos singes neufs ou infectés, une inflammation plus ou moins marquée de la muqueuse olfactive (1).

Ce qui est certain, c'est que si l'on injecte quelques gouttes de virus *sous la muqueuse nasale*, au niveau des cornets, on confère la poliomyélite au singe (2); en voici la preuve :

*Macacus Rhesus* n° 94. Le 12 /II on inocule quelques gouttes de virus sous la muqueuse de la paroi externe des fosses nasales. Le 22 /II (*incubation de 10 jours*) paralysie à type supérieur, tremblements généralisés. Le 23 /II, paralysie généralisée, l'animal est sacrifié.

Cette expérience montre *que la muqueuse olfactive peut résorber le virus, lequel envahit ultérieurement les centres nerveux*. Par quelle voie? Nous avons pensé que le microbe, dans sa marche ascendante, pouvait suivre le *nerf olfactif* et nous avons recherché si les bulbes olfactifs du singe inoculé dans la muqueuse nasale contenaient du virus :

Les deux bulbes olfactifs du *Macacus Rhesus* n° 94 sont triturés avec de l'eau salée, puis injectés dans le cerveau du *Rhesus* n° 40 (le 23 /II). Le 28 /II (*incubation de 5 jours*), paralysie à type supérieur; l'animal est sacrifié.

Il en résulte que *le virus peut envahir le système nerveux central en pénétrant par la muqueuse du nez, préalablement lésée*.

#### IV. — *Infectiosité des humeurs et des organes. Modes d'élimination du virus et de contagion naturelle.*

Le virus existe dans la moelle épinière et le bulbe; il offre pour ces segments du système nerveux une affinité particulière et

(1) LANDSTEINER, LEVADITI ET STANESCO, *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1910, 5 mars.

(2) LEVADITI ET LANDSTEINER, *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1910, 5 mars.



semble y pulluler de préférence. Flexner et Lewis l'ont retrouvé également dans l'écorce cérébrale et nous l'avons décelé dans les bulbes olfactifs (page 1860). Le microbe de la poliomyélite ne paraît pas se développer ni dans le *liquide céphalo-rachidien*, ni dans le *sang*; en tous cas, on ne l'a découvert que très rarement dans ces humeurs et, pour ce qui a trait au liquide céphalo-rachidien, à certains moments seulement de l'infection. Nous-même, et aussi Leiner et Wiesner et Roemer n'avons pas réussi à conférer la paralysie infantile en inoculant aux animaux le liquide cérébro-spinal provenant de singes sacrifiés en pleine évolution de la maladie; par contre, des résultats positifs ont été recueillis par Flexner et Lewis (1), il est vrai, dans des conditions un peu spéciales (injection intra-cérébrale de filtrats, liquide retiré assez tôt, par ponction rachidienne). Voici les détails de l'une de nos tentatives restées infructueuses :

*Macacus Rhesus* n° 34. Le 2/XII, reçoit dans le cerveau (0,5 c. c.) et le péritoine (1 c. c.), le liquide céphalo-rachidien du *Cynocephalus hamadryas* n° 13, sacrifié le 2<sup>e</sup> jour et qui avait présenté une paralysie intéressant les membres inférieurs. L'animal survit indéfiniment, sans présenter de troubles morbides.

Le virus a été décelé dans les *ganglions lymphatiques* sub-maxillaires, inguinaux et mésentériques, par Flexner et Lewis, Roemer et Joseph et Leiner et Wiesner. Plus importantes, au point de vue du mode qui assure la transmission épidémique de l'infection, sont les recherches de Flexner et Lewis (2), confirmées par Leiner et Wiesner, ayant trait à l'*élimination du microbe de la maladie de Heine-Medin par la muqueuse nasale*. Les savants américains ont été amenés à rechercher ce microbe dans la muqueuse olfactive, par les données antérieurement établies au sujet du mode de transmission de la méningite cérébro-spinale. Ils ont constaté que cette muqueuse, prélevée sur des singes sacrifiés en pleine attaque de poliomyélite, triturée avec de l'eau salée, puis filtrée à travers une bougie Berkefeld, était virulente pour d'autres singes neufs. Ils ont conclu que le virus s'élimine par la muqueuse du nez et que c'est peut-être là une des circonstances qui assurent la transmission de la maladie. Nous pensons toute-

(1) FLEXNER ET LEWIS, *Journ. of the americ. med. assoc.*, 1910, 2 avril.

(2) FLEXNER ET LEWIS, *Journ. of the americ. med. assoc.*, 1910, 12 février.

fois qu'au faisceau de preuves invoqué par ces savants en faveur de leur hypothèse, manque la plus importante, à savoir *la constatation du virus dans le mucus naso-pharyngé*. Nous avons tenté de combler cette lacune, mais nous n'avons enregistré que des résultats négatifs, comme il résulte des deux expériences suivantes :

a) *Macacus Rhesus L.* Le 27/III, on recueille la sécrétion nasale et pharyngée d'un *Rhesus* atteint de poliomyélite. On la dilue avec de l'eau salée et on l'inocule dans le cerveau du *Mac. Rhesus L.* L'animal survit sans montrer de phénomènes morbides.

b) *Macacus Rhesus La.* Le 8/IV. On se sert de la sécrétion nasale de deux hommes atteints de poliomyélite et dont la maladie datait de quelques semaines et de plusieurs mois. Les mucosités sont diluées avec de l'eau salée, puis filtrées à travers une bougie Berkefeld. On injecte le filtrat dans le cerveau et le péritoine du *Rhesus La.* L'animal survit sans montrer de paralysie.

Ces expériences sont trop peu nombreuses pour permettre des conclusions bien nettes et demandent à être répétées sur une grande échelle.

On n'a pas réussi non plus à déceler le parasite de la maladie de Heine-Medin dans d'autres sécrétions ou excréments, tels que la *salive*, l'*urine*, la *bile* et les *matières fécales*. Nous avons examiné, à ce point de vue, la salive et les fèces des singes malades et nous n'avons eu à enregistrer que des résultats négatifs, comme le prouvent les tentatives suivantes :

a) *Salive.* Le *Macacus Rhesus* n° 38, est inoculé dans le cerveau avec du virus de passage, le 3/XII; il se paralyse le 11/XII (*incub. de 8 jours*) il est très malade (paralysie du train postérieur et du bras gauche) le 13/XII. A ce moment on lui injecte sous la peau 0 gr. 002 de chlorhydrate de pilocarpine. On recueille la salive qui s'écoule abondamment quelques minutes après l'injection et on la dilue avec de l'eau salée. On s'en sert pour inoculer :

*Mac. sinicus* n° 23, dans la *nerf médian* droit. L'animal montre quelques troubles peu définis, le 21/XII et meurt le 23/XII. Pas de lésions typiques à la nécropsie.

*Mac. sinicus* n° 14, dans le *cerveau* (0,25). L'animal meurt le 1/II (21 jours après l'inoculation) sans avoir présenté de paralysie. Pas de lésions de poliomyélite.

D'autres tentatives faites avec la *salive filtrée* ont également abouti à des résultats négatifs. Aussi, nous ne saurons pas accorder trop d'importance à une expérience positive faite avec les *glandes salivaires*, dont voici les détails (1) :

(1) LANDSTEINER ET LEVADITI, *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1909, 18 décembre.

*Cynocephalus hamadryas* Lc. Le 26/XI, on prélève les glandes sous-maxillaire et parotide d'un *Macacus Rhesus* sacrifié en pleine attaque de poliomyélite. On les triture avec du sable stérile et dans de l'eau salée. On injecte l'émulsion dans le cerveau et le péritoine du cynocéphale Lc. Le 7/XII (*incub. de 11 jours*), l'animal montre des tremblements de la tête et des extrémités, et une parésie du bras droit. L'examen histologique de la moelle révèle des lésions typiques de poliomyélite.

Toutefois cette unique constatation, montrant la présence du virus dans les glandes salivaires, n'a pu être confirmée, ni par nous-même (deux autres tentatives restées négatives), ni par Leiner et Wiesner (*loc. cit.*).

b) *Matières fécales. Callitriche* n° 70. Le 6/I, on recueille le contenu intestinal (jéjunum et gros intestin) d'un *Macacus cynomolgus* sacrifié en pleine attaque de poliomyélite, on le dilue avec de l'eau salée et on le filtre à travers un filtre Reichel. Le filtrat est injecté dans le cerveau (0,25) et le péritoine (5 c. c.) du *Callitriche* n° 70. L'animal survit sans avoir montré de troubles morbides.

*Macacus Rhesus* La. Le 28/I, on procède de la même manière avec le contenu intestinal d'un *Rhesus* et on inocule le filtrat dans le cerveau (1 c. c.) et le péritoine (6 c. c.) du *Rhesus* La. L'animal survit sans présenter de paralysie.

Ajoutons que Leiner et Wiesner ont confirmé ces données et, de plus, ont enregistré des résultats négatifs avec la *substance rénale, l'urine* et la *bile*.

Il résulte de ces constatations qu'il a été impossible, jusqu'à ce jour, de déceler le virus de la maladie de Heine-Medin dans les *excreta* et les *secreta* des sujets atteints de poliomyélite ou des singes infectés expérimentalement. *Le problème du mode de transmission de la paralysie infantile épidémique reste donc non résolu.* Et cependant, aucun doute ne saurait subsister quant à la contagiosité de la maladie, contagiosité qui ressort d'une manière éclatante des investigations cliniques et épidémiologiques de Medin, de Wickman, de Harbitz et Scheel et de tous ceux qui ont eu l'occasion d'observer les diverses épidémies de poliomyélite.

Ce qui est certain, c'est que jamais, ni nous-même, ni les autres expérimentateurs qui ont étudié la question (Flexner et Lewis, Leiner et Wiesner, Roemer) n'avons enregistré des cas de contagion parmi nos singes. Et pourtant, la vie en commun, dans des cages relativement étroites, doit réaliser des conditions extrêmement favorables à la contamination. Peut-être le fait s'explique-t-il par l'intervention de certaines causes prédisposantes favorisant la contagion et créant un état de réceptivité indispensable à l'éclosion de la maladie. Quoi qu'il en soit, de nouvelles expé-



riences sont nécessaires pour élucider la question du mode de transmission de la paralysie infantile épidémique.

### V. — L'immunité.

Nos expériences ont montré que *les singes qui survivent à une attaque aiguë de poliomyélite, jouissent d'un état réfractaire pour ainsi dire absolu : ils supportent, sans nul trouble apparent, une inoculation d'épreuve mortelle pour les témoins* (1). Ces données ont été relatées presque en même temps que les recherches de Flexner et Lewis (2), se rapportant au même sujet, et ont été confirmées par Leiner et Wiesner (3) et par Roemer et Joseph (4). Les voici en détail :

*Macacus Rhesus* n° 33 est infecté le 2/XII et est paralysé (paral. des membres inférieurs) le 11/XII (*incub. de 9 jours*); le 13/XII, paralysie du bras droit. Rémission manifeste des troubles moteurs dans les jours qui suivent. Eprouvé le 23/XII, soit 12 *jours* après le début de la poliomyélite (inoculation intra-cérébrale et intra-péritonéale). *Survit* sans avoir présenté d'accidents.

*Macacus Rhesus* n° 35 est infecté le 3/XII avec une émulsion de moelle conservée d'après le procédé de Pasteur appliqué à la rage (moelle de 9 jours). Paralysie des membres inférieurs le 11/XII (*incub. de 8 jours*). Le 13/XII, paralysie du bras droit. Eprouvé le 23/XII, soit 12 *jours* après le début de la poliomyélite. *Survit* sans accidents.

*Macacus cynomolgus* n° 19, infecté le 18/XI, avec du virus filtré sur bougie Berkefeld; malade le 28/XI (*incub. de 10 jours*). Paralysie de la jambe gauche le 1/XII. Le 5/XII, paralysie du train postérieur, rétrocedant en partie le 23/XII. Eprouvé le 23/XII, soit 25 *jours* après le début de la maladie. *Survit* sans accidents.

*Macacus cynomolgus* n° 54 (*témoin*), infecté en même temps que les animaux précédents, le 23/XII. Le 28/XII (*incub. de 5 jours*) faiblesse et titubation. Paralysie généralisée le 29/XII; l'animal est sacrifié (lésions typiques).

*Aucun doute ne saurait donc subsister quant à l'état réfractaire acquis des singes qui survivent à une attaque aiguë de poliomyélite. L'immunité apparaît, d'après nos expériences, douze jours déjà après le début des phénomènes paralytiques et dure au moins vingt-cinq jours. Des recherches analogues ont été relatées par Flexner et Lewis, qui ont réinoculé sans succès un animal dont la*

(1) LEVADITI ET LANDSTEINER, *C. R. de l'Académie des Sciences*, 1910, 3 janvier.

(2) FLEXNER ET LEWIS, *Journ. of the americ. med. assoc.*, 1910, 1<sup>er</sup> janvier.

(3) LEINER ET WIESNER, *Wiener klin. Woch.*, 1910, n° 3, n° 9, n° 22.

(4) ROEMER ET JOSEPH, *Münch. med. Woch.*, 1910, n° 5, n° 10.

poliomyélite remontait à *vingt-quatre jours* et par Leiner et Wiesner, qui ont établi l'existence d'un état réfractaire marqué 7, 25, 41 et 99 jours après les premiers signes de paralysie infantile. De son côté, Roemer (1) établit l'immunité des singes dont la maladie datait de 24, 26 et 33 jours, mais affirme que si l'injection d'épreuve est pratiquée plus tôt, les animaux, au lieu de résister, offrent une sensibilité exagérée à l'égard du virus. Toutefois, cette affirmation n'a pu être vérifiée par Leiner et Wiesner.

*L'immunité apparaît-elle dans tous les cas, sans exception?* D'après nos propres observations, elle est marquée chez tous les simiens qui ont survécu à une première attaque de poliomyélite. Cependant, Leiner et Wiesner signalent une expérience de réinfection positive chez un animal dont la paralysie remontait à 18 jours. On doit donc admettre que, dans des cas rares, la paralysie infantile peut évoluer sans être suivie d'un état réfractaire manifeste.

Suivant Roemer, les *formes frustes ou abortives* de poliomyélite engendrent également l'immunité. C'est là un fait intéressant au point de vue de l'insensibilité à l'égard du virus, de certains sujets ayant présenté, à un moment donné, des signes atypiques de paralysie infantile; ces sujets hébergent le microbe et peuvent le transmettre à d'autres individus sains (*porteurs de virus*, Wickman).

Ce qui est certain, c'est qu'une *première tentative d'infection, restée infructueuse, ne crée pas l'état réfractaire*; le fait a été établi par Flexner et Lewis (2) et par nous-même (3). Ainsi, le *Mandrill* n° 58 est inoculé dans le péritoine avec une émulsion de moelle virulente humaine (4), le 10/XI. Aucun phénomène morbide jusqu'au 29/XI. A ce moment, soit *dix-neuf jours* après la première inoculation, on réinocule l'animal avec du virus de passage (C = 0,25 c. c.; P = 5 c. c.). Le 4/XII (*incub. de cinq jours*), parésie du train postérieur, avec convulsions, cris, strabisme. L'animal meurt le 5/XII (lésions typiques).

*Vaccination préventive.* Il nous a été possible de vacciner préventivement un certain nombre de singes en leur injectant, sous

(1) ROEMER, *loc. cit.*

(2) FLEXNER ET LEWIS, *Journ. of the americ. med. assoc.*, 1909, 13 novembre.

(3) LANDSTEINER ET LEVADITI, *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1909, 18 décembre.

(4) Celle qui avait servi à l'inoculation du chimpanzé.

la peau, des émulsions de moelles conservées depuis un temps variable, d'après le procédé de Pasteur appliqué à la rage (1). Voici notre façon de procéder :

Des moelles prélevées sur des animaux sacrifiés en pleine évolution de la maladie, étaient suspendues dans des flacons contenant de la potasse caustique et placées à l'obscurité, à une température voisine de 22°. Au moment de l'injection, on prélevait quelques fragments d'une moelle donnée et on en préparait une émulsion dans de l'eau salée, que l'on injectait sous la peau.

*Macacus Rhesus n° 36.*

|           |        |         |                    |
|-----------|--------|---------|--------------------|
| Reçoit le | 3/XII  | 2 c. c. | moelle de 9 jours. |
| —         | 4/XII  | 2 c. c. | — 9 jours.         |
| —         | 5/XII  | 2 c. c. | — 6 jours.         |
| —         | 6/XII  | 2 c. c. | — 6 jours.         |
| —         | 7/XII  | 2 c. c. | — 5 jours.         |
| —         | 8/XII  | 2 c. c. | — 5 jours.         |
| —         | 9/XII  | 2 c. c. | — 4 jours.         |
| —         | 10/XII | 2 c. c. | — 3 jours.         |

*Macacus Rhesus n° 37.*

|         |                    |         |                    |
|---------|--------------------|---------|--------------------|
| 2 c. c. | moelle de 9 jours. | 2 c. c. | moelle de 5 jours. |
| 2 c. c. | — 9 jours.         | 2 c. c. | — 5 jours.         |
| 2 c. c. | — 6 jours.         | 2 c. c. | — 4 jours.         |
| 2 c. c. | — 6 jours.         | 2 c. c. | [ — 3 jours.       |

Le *Rhesus* n° 36 est éprouvé le 29/XII, soit 19 jours après la dernière injection vaccinnante, en même temps que le *Macacus cynomolgus* n° 59 (C = 0,5 c. c.; P = 5 c. c.). Il survit, sans montrer de phénomènes morbides, tandis que le témoin (*Cynomolgus* n° 59), présente une paralysie de la jambe droite le 2/I (*incub. de 4 jours*), se généralisant le 3/I. L'animal est sacrifié.

Le *Rhesus* n° 37 est éprouvé le 20/XII, soit 10 jours après la dernière injection vaccinnante, en même temps que le *Cercopithecus pathas* n° 51 (C = 0,5 c. c.; P = 5 c. c.). Il survit sans montrer de phénomènes morbides, tandis que le témoin (*cercopithèque* n° 51) présente une paralysie de la jambe gauche le 1/I (*incub. de 12 jours*), se généralisant le 3/I; l'animal est sacrifié.

Il s'ensuit que *la vaccination préventive des singes au moyen de moelles desséchées est possible*. Malheureusement, cette méthode de vaccination ne fournit pas constamment des résultats satisfaisants, et ne saurait, par conséquent, être utilisée en pratique, du moins dans les conditions réalisées dans nos expériences. En effet,

(1) LEVADITI ET LANDSTEINER, *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 1910, 10 janvier.



il arrive parfois que les animaux, surtout lorsqu'ils offrent une sensibilité trop accentuée (inhérente à l'espèce), contractent la poliomyélite au cours de la vaccination. Nous en trouvons la raison dans le fait que les moelles conservées d'après le procédé de Pasteur, gardent leur activité pathogène (en injection intracérébrale) pendant un temps assez long. En effet, même lorsqu'on a soin de les administrer sous la peau, en vue d'une vaccination préventive, il arrive que certains singes sont paralysés avant l'infection d'épreuve. L'expérience suivante en fournit la démonstration :

*Macacus cynomolgus* n° 87.

|                |         |           |           |
|----------------|---------|-----------|-----------|
| Reçoit le 27/I | 2 c. c. | moelle de | 21 jours. |
| — 31/I         | 2 c. c. | —         | 24 jours. |
| — 4/II         | 2 c. c. | —         | 24 jours. |

Le 5/II, tremblements; paralysie le 6/II; meurt le 7/II (lésions typiques).

*Macacus cynomolgus* n° 86.

|          |             |                                       |           |
|----------|-------------|---------------------------------------|-----------|
| le 27/I  | 2 c. c.     | moelle de                             | 21 jours. |
| le 31/I  | 2 c. c.     | —                                     | 24 jours. |
| le 4/II  | 2 c. c.     | —                                     | 24 jours. |
| le 9/II  | 2 c. c.     | —                                     | 25 jours. |
| le 11/II | titubation, | paralysie complète le soir; sacrifié. |           |

S'il est possible de vacciner un certain nombre de singes par le procédé des moelles desséchées, par contre nous n'avons pas réussi à créer l'état réfractaire en injectant aux animaux, à plusieurs reprises, du *virus tué par la chaleur* (55°) (1). Deux expériences entreprises dans cette voie, nous ont fourni des résultats complètement négatifs. Les voici :

Des émulsions de moelles virulentes sont chauffées pendant 30 minutes à 55°; on en injecte de 3 à 5 c. c. sous la peau, à plusieurs reprises;

*Macacus sinicus* n° 13.

|                  |         |                      |
|------------------|---------|----------------------|
| Reçoit le 14/XII | 3 c. c. | d'émulsion chauffée. |
| — 15/XII         | 3 c. c. | —                    |
| — 17/XII         | 5 c. c. | —                    |
| — 20/XII         | 5 c. c. | —                    |

*Macacus sinicus* n° 15.

|         |   |
|---------|---|
| 3 c. c. | — |
| 3 c. c. | — |
| 5 c. c. | — |
| 5 c. c. | — |

(1) ROEMER affirme avoir vacciné au moyen du virus chauffé à 45 degrés. *Congrès de Wiesbaden, 1910).*

Les animaux sont éprouvés le 29/XII, soit 9 jours après la dernière injection vaccinnante; on inocule en même temps le *Macacus cynomolgus* n° 59, qui sert de témoin. *Résultat* :

*Macacus sinicus* n° 13. Le 3/I (*incub. de 5 jours*) paralysie du train postérieur; mourant le soir; on le sacrifie.

*Macacus sinicus* n° 15. Le 4/I (*incub. de 6 jours*) paraît malade. Paralysie généralisée le 5/I; l'animal est sacrifié.

*Macacus cynomolgus* n° 59 (témoin). Le 2/I (*incub. de 4 jours*), parésie de la jambe droite; le 3/I, paralysie généralisée, l'animal est sacrifié.

Ces données montrent que la sensibilité des animaux n'a nullement varié malgré les quatre injections d'émulsions virulentes chauffées (1). Elles semblent indiquer que l'immunisation n'est possible qu'à la condition d'inoculer du *virus vivant*, tel qu'il existe dans les moelles desséchées d'après le procédé de Pasteur. Ces moelles agissent comme vaccins, soit parce qu'elles renferment du virus atténué par la dessiccation, soit, ce qui nous paraît plus probable, parce qu'elles contiennent des quantités relativement faibles de microbes. D'après cette dernière hypothèse, la vaccination active par des moelles desséchées, inoculées sous la peau, pourrait être remplacée par l'inoculation répétée de virus plus ou moins dilué (procédé analogue à celui de Hôgyes, appliqué à la rage). Or, les expériences toutes récentes de Flexner et Lewis (2) confirment cette façon de voir; les savants américains ont, en effet, réussi à immuniser les singes en leur administrant par voie sous-cutanée des dilutions progressivement concentrées de virus. Les détails de ces expériences montreront jusqu'à quel point ce nouveau procédé de vaccination pourra être appliqué dans la pratique.

Nous avons tenté en vain d'enrayer l'éclosion des phénomènes morbides, en injectant à nos singes, pendant la période d'incubation, des émulsions de moelles desséchées d'après la méthode qui vient d'être indiquée; nos animaux ont été atteints de troubles paralytiques en même temps et tout aussi gravement que les témoins. Par contre, nous avons réussi à immuniser, en ayant recours à des mélanges de virus et de sérum provenant d'un mouton qui avait reçu, à plusieurs reprises, des émulsions virulentes sous la peau (3).

(1) Cf. FLEXNER ET LEWIS (*loc. cit.*) et ROEMER, *Münch. med. Woch.*, 1910, n° 5, 10, 11.

(2) FLEXNER ET LEWIS, *Journ. of the americ. med. assoc.*, 1910, vol. LIV, n° 22.

(3) LEVADITI ET LANDSTEINER, *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1910, 19 février.

*Macacus Rhesus* n° 68. Le 5/I on mélange 7 c. c. d'émulsion virulente (virus de passage) à 7 c. c. de sérum d'un mouton qui avait reçu plusieurs injections de virus par voie sous-cutanée. Le mélange reste 4 heures à la température de la chambre et sert à vacciner le *Rhesus* n° 68. Celui-ci reçoit le 5/I et le 7/I, 5 c. c. de ce mélange sous la peau. L'animal est éprouvé le 18/I, soit 11 jours après la dernière injection vaccinante; il supporte sans aucun trouble apparent cette inoculation d'épreuve. Il est réinoculé le 30/I, en même temps que deux témoins: *Macacus Rhesus* n° 76 et *Callitriche* n° 70. Il ne montre de nouveau aucun phénomène paralytique, tandis que les témoins se paralysent le 3/II et le 11/II.

Ce résultat encourageant permet d'espérer la possibilité de vacciner à l'aide d'injections de *virus sensibilisé*, d'après le procédé appliqué par Marie à la vaccination contre la rage.

\*  
\* \*

R. Kraus (1), dans un travail récent, relate des expériences d'où il ressort que le virus de la poliomyélite, additionné d'acide phénique à la dose de 0 gr. 5 0/0, peut servir à vacciner le singe contre la maladie de Heine-Medin. Étant donné l'importance de cette constatation, nous avons répété les expériences de Kraus, en nous plaçant dans les conditions indiquées par ce savant, mais nous n'avons enregistré que des résultats peu satisfaisants. Voici les détails de nos essais :

*Macacus Rhesus* Lb, reçoit sous la peau, le 4/III, 6 c. c. d'une émulsion épaisse de virus additionnée d'acide phénique à 0 gr. 5 0/0, et conservée pendant 3 jours à la température de la glacière. L'animal est éprouvé le 16/III soit 12 jours après l'inoculation vaccinante. Le 23 /III, parésie des membres inférieurs; le 25/III, paralysie des deux jambes. L'animal est sacrifié le 27/III (lésions histologiques typiques).

*Macacus Rhesus* Lc, reçoit sous la peau, le 26/III, 6 c. c. d'une émulsion virulente préalablement filtrée sur de la tarlatane, puis additionnée de 0,5 0/0 d'acide phénique et conservée pendant 3 jours à la température de la glacière. L'animal est éprouvé le 6/IV, soit 11 jours après l'inoculation vaccinante. Malade le 8/IV, il est paralysé le 9/IV. Il se peut que la poliomyélite ait été engendrée chez ce singe par l'injection du virus phéniqué, incomplètement stérilisé, attendu que la maladie a débuté déjà deux jours après l'injection d'épreuve.

\*  
\* \*

(1) R. KRAUS, *Wiener klin. Woch.*, 1910, 17 février, n° 7.



*Propriétés du sérum des animaux ayant survécu à une attaque aiguë de poliomyélite.* Nous avons examiné les propriétés du sérum des singes ayant survécu à une attaque aiguë de poliomyélite et nous avons été les premiers à établir que *ce sérum jouit de qualités microbicides manifestes* (1). Mélangé *in vitro*, dans des proportions convenables, à du virus frais, il détruit l'activité pathogène de ce virus, après un contact plus ou moins prolongé à la température de la chambre, puis à celle de la glacière. Les expériences résumées ci-dessous en fournissent la preuve :

a) On se sert du sérum du *Macacus Rhesus* n° 35. L'animal avait été infecté le 3/XII avec une émulsion de moelle desséchée d'après le procédé de Pasteur et conservée depuis 9 jours. Le 11/XII il montre une paralysie des membres inférieurs et le 13/XII une paralysie du bras droit, accompagnée de la raideur des muscles de la nuque. Epruvé le 23/XII, il se montre réfractaire à une dose de virus qui tue le témoin en 2 jours. On le saigne le 11/I, après 31 jours, et son sérum sert à préparer les mélanges suivants :

1) 3 c. c. sérum + 3 c. c. 5 émulsion virulente préalablement filtrée sur papier.

2) 3 c. c. eau salée + 3 c. c. 5, émulsion virulente préalablement filtrée sur papier.

• Les mélanges sont conservés 4 heures à la température de la chambre, puis injectés à deux singes :

*Macacus Rhesus* n° 74 reçoit le mélange virus + sérum spécifique (C = 0,5; P = 4 c. c.). *Survit sans troubles apparents*. Epruvé le 6/II (après 26 jours), l'animal se paralyse au bout d'une incubation de 6 jours.

*Mandril* n° 73 reçoit le mélange témoin. Le 24/I (*incub. de 13 jours*), paralysie du train postérieur, se généralisant le 25/I. Mort le 26/I.

b) On se sert du sérum du même *Rhesus* n° 35. Le 27/I, on prépare les mélanges suivants :

1-2) 3,0 c. c. sérum + 3,5 c. c. émulsion virulente filtrée sur papier.

3) 3,0 c. c. eau salée + 3,5 c. c. émulsion virulente filtrée sur papier.

Les mélanges restent pendant la nuit à la glacière, puis on les injecte à trois singes :

*Macacus cynomolgus* n° 88, reçoit le mélange 1 : virus + sérum spécifique (C = 0,5; P = 5 c. c.). L'animal survit sans montrer de troubles paralytiques.

*Macacus cynomolgus* n° 89, reçoit le mélange 2 : virus + sérum spécifique. Il survit comme le précédent.

*Macacus cynomolgus* n° 90 reçoit le mélange 3, témoin. Le 5/II (*incub. de 49 jours*), paralysie faciale gauche (fig. 2), se généralisant le 6/II. L'animal est sacrifié (lésions typiques).

(1) LEVADITI ET LANDSTEINER, *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1910, 19 février.

Ces expériences montrent que le sérum des singes qui survivent à une attaque aiguë de poliomyélite et qui jouissent d'un état réfractaire manifeste, possède des propriétés microbicides à l'égard du virus de la maladie de Heine-Medin; il détruit l'activité pathogène de ce virus dans le tube à essais, à condition toutefois que le temps de contact soit suffisamment long et l'émulsion virulente bien homogène. Nous avons constaté, en effet, que si ces conditions ne sont pas remplies, l'action microbicide du sérum devient nulle ou incomplète. Nos conclusions ont été confirmées par Roemer et Joseph (1), par Leiner et Wiesner (2) et par Flexner et Lewis (3), en sorte que l'activité parasiticide *in vitro* du sérum des singes immunisés peut être considérée comme un des faits les mieux établis expérimentalement.

Nous avons essayé en vain de prévenir l'éclosion de la paralysie infantile, ou d'enrayer son évolution, en injectant aux animaux, soit pendant la période d'incubation, soit au début de l'infection, du sérum provenant de singes ayant eu, à un moment donné, une attaque de poliomyélite (4). Ainsi, dans une expérience, le *Mangabey* n° 79 et le *Callitriche* n° 80 (témoin) sont infectés le 19/I. Le premier reçoit dans la cavité péritonéale le 19, 20 et 24/I, 5, 10 et 5 c. c. de sérum d'un singe inoculé antérieurement et devenu réfractaire (*Mac. Rhesus* n° 33). L'injection du sérum n'a pas modifié l'évolution de la maladie, puisque le *Mangabe* n° 79 est paralysé après 5 jours et le témoin après 11 jours d'incubation.

Même résultat négatif lorsqu'on administre le sérum microbicide dans le canal rachidien à des singes infectés simultanément par voie cérébrale, comme il résulte de l'expérience suivante :

Sérum du *Macacus Rhesus* n° 6 (immunité acquise à la suite d'une attaque aiguë de poliomyélite, surchargé par des injections ultérieures de virus sous la peau). *Macacus Rhesus* n° 92 et n° 93 sont infectés par voie cérébrale le 12/II. Le premier reçoit dans le canal rachidien le 12, 13 et 15/II, 2 c. c. de sérum, le second sert comme témoin. Tous les deux sont paralysés le 17/II (*incub. de 5 jours*).

Ajoutons que, dans nos expériences, le sérum s'est montré

(1) ROEMER ET JOSEPH, *Münch. med. Woch.*, 1910, n° 11, n° 18.

(2) LEINER ET WIESNER, *Wiener klin. Woch.*, 1910, n° 9.

(3) FLEXNER ET LEWIS, *Journ. of the americ. med. assoc.*, 1910, vol. LIV, n° 22.

(4) LEVADITI ET LANDSTEINER, *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1910, 19 février.

dépourvu de toute *action curative*, non seulement en injection péritonéale, mais aussi lorsque nous avons eu soin de l'administrer dans le canal rachidien. Toutefois, Flexner et Lewis (1) ont publié récemment quelques faits tendant à prouver que l'injection du sérum dans le canal rachidien peut amener, dans certains cas, la guérison des troubles paralytiques. De nouvelles recherches sont donc nécessaires pour préciser la question des propriétés curatives du sérum microbicide des singes vaccinés et hyper-immunisés (2).

L'un de nous, en collaboration avec Netter (3) a appliqué à l'homme les données recueillies expérimentalement au sujet des propriétés microbicides du sérum et a obtenu des résultats dont l'intérêt pratique ne saurait être mis en doute. Netter et Levaditi ont recherché si le sérum des sujets humains ayant eu, à un moment donné, une attaque de poliomyélite, jouit de qualités bactéricides à l'égard du virus de la paralysie infantile expérimentale. Ils ont relaté une première série de faits concernant trois enfants et un adulte, dont la maladie avait débuté de six semaines à trois ans auparavant; leur sérum a neutralisé le virus *in vitro*, après trois heures de contact à la température de la chambre et douze heures à celle de la glacière. Trois autres observations ont trait à des enfants dont deux présentaient une paralysie infantile typique, datant de 3 mois et 11 ans, et le 3<sup>e</sup> une *forme fruste de la maladie de Heine-Medin*. Le sérum de ce dernier sujet ayant détruit le virus dans le tube à essais, il en résulte une nouvelle preuve en faveur de *l'origine spécifique du type abortif de la paralysie infantile*. L'intérêt pratique de ces données, surtout en ce qui concerne le diagnostic rétrospectif de l'infection, est manifeste. Ce qui est frappant, c'est que les propriétés parasitocides du sérum des malades atteints de poliomyélite, persistent assez longtemps après l'évolution de l'infection aiguë (*de six semaines à trois ans*).

#### VI. — *Essais thérapeutiques à l'aide de préparations arsenicales.*

Étant donné les résultats imparfaits obtenus dans nos essais

(1) FLEXNER ET LEWIS, *Journ. of the americ. med. assoc.*, 1910, vol. LIV, n° 22.

(2) Nous avons également recherché si les animaux qui avaient reçu des mélanges inactifs de virus et de sérum spécifique, (*singe*) en une fois, ou à plusieurs reprises, avaient acquis l'immunité. Nos tentatives ont abouti à des résultats négatifs.

(3) NETTER ET LEVADITI, *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1910, 9 avril et 21 mai.



de vaccination et de sérothérapie, il était tout indiqué d'essayer dans la maladie de Heine-Medin certaines préparations arsenicales qui ont été utilisées avec succès dans le traitement des spirilloses et des trypanosomiasés. Toutefois, l'analogie avec la rage ne laissait pas beaucoup d'espoir ; c'est ce que, effectivement, montrèrent nos tentatives. Les quelques exemples suivants montrent l'inefficacité de ces essais :

a) Le 13/XII, deux *Macacus Rhesus* sont infectés par voie intra-cérébrale et intra-péritonéale avec la même dose de virus. Un d'eux, servant comme témoin, est pris de tremblements le 20/XII et montre une paralysie des deux jambes le 21/XII. L'autre *Rhesus* reçoit sous la peau de l'arsacétine, (0 gr., 075 le 16/XII et le 18/XII; 0 gr. 2 le 19/XII (1). Le 20/XII, tremblement dans la tête et parésie le lendemain; le 22/XII, paralysie du bras gauche et des muscles de la nuque, parésie du train postérieur.

b) Le 23/XII, deux autres *Macacus Rhesus* sont infectés par voie intra-cérébrale et intra-péritonéale. Le témoin est paralysé le 4/I; l'autre *Rhesus* reçoit le 23/XII, 0 gr., 3 *Arsenophénylglycine* sous la peau. Le 29/XII, il montre quelques troubles moteurs et est paralysé complètement le 30/XII (lésions typiques).

Le traitement préventif et curatif par le *radium* (injection sous-cutanée) et par les *rayons X* s'est montré également inefficace.

## VII. — Tentatives de transmission de la poliomyélite au lapin et à quelques autres espèces animales.

Nous avons essayé de conférer la poliomyélite en inoculant notre virus à quelques espèces animales autres que le singe, en particulier à des *lapins*, *cobayes*, *souris* et *jeunes chiens*. Nos tentatives sont restées infructueuses, sauf dans un seul cas, dont voici l'histoire (2) : Un lapin n° 9-57 est inoculé le 29/XI dans le cerveau avec une émulsion de moelle prélevée sur le *Macacus cynomolgus* n° 16; l'animal meurt le 23/XII (vingt-quatre jours

(1) Nous remercions M. le prof. Ehrlich pour l'amabilité avec laquelle il a mis les préparations arsenicales à notre disposition.

(2) LEVADITI ET LANDSTEINER, C. R. de l'Acad. des Sciences, 1910, 3 janvier.

après l'inoculation), sans que nous ayons observé chez lui des signes nets de paralysie. Or, à l'examen histologique de la moelle de ce lapin, nous constatâmes des altérations tout à fait semblables à celles qui existent chez l'homme et le singe atteints de poliomyélite. Les infiltrations péri-vasculaires sont relativement peu développées et, dans la substance grise, il y a prédominance de leucocytes polynucléaires, dont les noyaux sont fortement dégénérés et fragmentés (Pl. XV, fig. 3). Il semble donc que l'inoculation du virus de la paralysie infantile a provoqué chez ce lapin une infection du système nerveux identique, au point de vue anatomo-pathologique, à celle que l'on confère habituellement aux diverses espèces simiennes. Chez un second lapin, inoculé plus tard, nous avons décelé des infiltrations légères au voisinage du canal épendymaire de la moelle lombaire et cervicale; toutefois, ces infiltrations ne sont pas suffisamment caractéristiques pour pouvoir affirmer qu'il s'agit sûrement de lésions de poliomyélite spécifique.

La plupart des auteurs qui ont étudié la question de la transmissibilité de la maladie de Heine-Medin à des espèces animales autres que le singe, n'ont enregistré que des résultats négatifs (cobayes, lapins, souris, rats, chiens, chats, moutons, porcs, chèvres, chevaux, poules et pigeons; *C. f.* Flexner et Lewis, Leiner et Wiesner, Roemer et Joseph, etc.). Par contre, Krause et Menicke, Dahm (2), Lentz et Huntemüller (3) affirment avoir conféré la paralysie infantile au lapin; les animaux succombent le plus souvent et, à l'aide de leur moelle, on peut transmettre la maladie en série et à d'autres lapins et au singe. Étant donné que les expériences ont abouti au même résultat, quelle que soit l'origine du virus (dans les recherches de Lentz et Huntemüller, le virus provenait de Hagen, de Marbourg et de Vienne), il semble, au premier abord, que le lapin est réellement susceptible de contracter la poliomyélite. Il n'en est pas moins vrai, cependant, que les résultats enregistrés par les chercheurs qui viennent d'être cités sont en contradiction avec d'autres expériences non moins précises, et que les divergences doivent dépendre de quelques cir-

(1) KRAUSE ET MEINICKE, *Deutsche med. Woch.*, 1909, n° 42; 1910, n° 14-15; *Münchener med. Woch.*, 1910, p. 47.

(2) DAHM, *Münch. med. Woch.*, 1909, n° 49.

(3) LENTZ ET HUNTEMÜLLER, *Tag. der fr. Verein. Mikrobiolog.*, Berlin, 1910, et discussion.

constances encore mal définies à l'heure actuelle. En effet, malgré de nombreuses tentatives, nous n'avons réussi qu'une seule fois à infecter le lapin; tous les autres animaux ou bien ont survécu à l'inoculation intra-cérébrale d'un virus très actif pour le singe, ou bien sont morts, sans que nous ayons pu constater chez eux des troubles moteurs ou des altérations de poliomyélite. D'un autre côté, Krause et Meinicke affirment avoir conféré la maladie de Heine-Medin aux lapins en leur administrant du sang, du liquide céphalo-rachidien ou des émulsions de rate provenant d'hommes atteints de poliomyélite; or, nous avons vu que précisément, lorsqu'on s'adresse à une espèce animale très sensible, comme le singe, ces humeurs et tissus se montrent dépourvus de virulence. A cela s'ajoute la dissemblance entre les manifestations cliniques de la maladie expérimentale du lapin et des simiens infectés avec des moelles de lapins, et celles que nous avons observées chez nos singes. Ces manifestations sont peu caractéristiques; ainsi, il n'y a pas de phénomènes typiques de paralysie, et, d'autre part, la maladie apparaît parfois après une période d'incubation extrêmement courte, telle qu'on n'a pas l'habitude de l'observer chez les simiens. Il en est de même, d'ailleurs, des altérations histo-pathologiques rencontrées par les auteurs déjà cités; elles sont peu nettes et ne sauraient être identifiées à celles que l'on relève ordinairement chez l'homme, ou les simiens infectés avec du virus de passage.

Ces considérations montrent que le lapin, tout en contractant parfois la poliomyélite, offre, le plus souvent, une maladie dont les caractères cliniques et anatomo-pathologiques sont trop peu caractéristiques pour que l'on puisse s'adresser fructueusement à cette espèce animale dans le but d'une étude expérimentale de la paralysie infantile. Bonhoff (1) et Benecke (2), de même que Kraus (3), sont arrivés aux mêmes résultats que nous et ont formulé des conclusions semblables. Ainsi, Kraus, qui a entrepris de nombreuses expériences sur le lapin, constate que beaucoup de ses animaux contractaient une infection rappelant jusqu'à un certain point la rage, mais ne peut se prononcer au sujet de l'identité entre cette infection et celle engendrée

(1) BONHOFF, *Münch. med. Woch.*, 1910, p. 105.

(2) BENECKE, *Münch. med. Woch.*, 1910, n° 4.

(3) R. KRAUS, *Tag. fr. Ver. f. Mikrobiolog.*, Berlin, 1910.



chez le singe par le virus de la maladie de Heine-Medin. Aussi, pense-t-il, comme nous d'ailleurs, que de nouvelles recherches sont nécessaires pour préciser la réceptivité du lapin à l'égard de ce virus et la nature de l'infection que ce dernier semble provoquer, dans certaines conditions, chez cette espèce de rongeurs.

### VIII. — *Relations entre la poliomyélite et la rage.*

Tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître l'analogie frappante entre la poliomyélite et la rage; la ressemblance, indiquée déjà par les savants qui ont étudié l'anatomie-pathologique de la paralysie infantile épidémique, a été confirmée par les recherches expérimentales sur le singe. La marche du virus le long des filaments nerveux, son affinité pour les centres nerveux, sa façon de se comporter à l'égard des agents physiques et chimiques (dessiccation, glycérine, etc.), sa filtrabilité à travers les bougies en porcelaine ou en terre d'infusoires, sont autant de points communs entre la maladie de Heine-Medin et la rage. Nous avons recherché si la parenté n'était pas plus étroite encore, et si, par exemple, *une de ces infections ne pouvait pas vacciner contre l'autre*. Quoique nos recherches concernant ce point ne soient pas achevées, nous désirons exposer une expérience qui montre que *les singes qui jouissent d'une immunité marquée à l'égard du virus de la paralysie infantile, sont sensibles, tout comme les témoins, au microbe rabique*.

*Macacus Rhesus* n° 6, ayant eu une attaque aiguë de poliomyélite, ayant supporté sans troubles apparents une inoculation d'épreuve et dont le sérum était microbicide *in-vitro*, reçoit, dans le cerveau, le 17/V, 0,25 de virus rabique de passage. Le 26/V (*incub. de 9 jours*), l'animal est affaibli, parésié; le lendemain paralysie généralisée. Le singe est mourant le 29/V.

*Macacus Rhesus* n° 17, témoin, se comporte exactement comme le précédent.

Il en résulte qu'il n'y a pas d'immunité croisée entre la paralysie infantile expérimentale du singe et la rage.

Vienne. — Paris, le 1<sup>er</sup> octobre 1910.

## LÉGENDE DES PLANCHES XIV et XV

PLANCHE XIV. Fig. 1. — *Moelle lombaire de l'enfant qui a fourni le virus.* Hématoxyline-éosine.  $1/10^{\text{me}}$ . Leitz — *c*, cellules nerveuses; *v*, vaisseaux des cornes antérieures, avec inflammation péri-vasculaire; *s*, vaisseau du septum antérieur, avec gaine péri-vasculaire; *b*, vaisseau de la substance blanche entouré de cellules.

Fig. 2. — *Muscle du CALLITRICHÉ n° 26.* (Voir page 845), membre inférieur droit (paralysé).  $1/10^{\text{me}}$ . Hématoxyline-éosine. Atrophie des fibres musculaires et prolifération des noyaux.

Fig. 3. — *Moelle lombaire du MACACUS SINICUS n° 12* (inoculé avec du virus filtré, mort le lendemain du début des phénomènes paralytiques; paralysie du train postérieur).  $1/350^{\text{me}}$ . Bleu de polychrome. Lésions inflammatoires autour d'un vaisseau de la substance grise (corne antérieure). — *v*, vaisseau; *e*, gros mononucléaire dans la gaine lymphatique péri-vasculaire; *p*, leucocytes à noyau polymorphe; *m*, élément mononucléaire dans le tissu de soutien; *po*, élément mononucléaire à noyau lobé; *é* endothélium vasculaire.

Fig. 4. — *Moelle lombaire du RHESUS n° 0*, inoculé dans la veine mésentérique (voir page 847)  $1/150^{\text{me}}$ . Giemsa. Foyers hémorragiques dans la corne antérieure; *v*, vaisseau; *c*, cellule nerveuse avec altération des granulations de Nissl; *h*, *h'*, foyers hémorragiques.

Fig. 5. — *Moelle lombaire du MACACUS SINICUS n° 12* (voir plus haut, fig. 3.) Lésions périvasculaires le long du vaisseau du septum antérieur. — *s*, vaisseau; *c*, lésions inflammatoires au point de pénétration du vaisseau dans la substance grise; *n*, substance blanche, avec infiltration par des leucocytes mono- et polynucléaires.

Fig. 6. — *Protubérance du MACACUS CYNOMOLGUS n° 90*, ayant présenté une paralysie faciale (voir page 839 et figure 2 dans le texte). Lésions d'une cellule nerveuse du noyau facial et suites de la désintégration d'un élément moteur.  $1/600^{\text{me}}$ . Giemsa. — *c*, cellule nerveuse à protoplasma granuleux; fonte des granulations de Nissl; *ce*, foyer contenant les restes d'une cellule nerveuse détruite; *p*, leucocytes polynucléaires à noyaux hyperchromatiques; *m*, macrophage.

Fig. 7. — *Même préparation.* — *c*, cellule nerveuse dégénérée; *ce*, foyer contenant les restes d'une cellule nerveuse détruite; *p*, leucocyte polynucléaire; *m*, gros mononucléaire; *d*, fragments de noyaux de polynucléaires dégénérés.

PLANCHE XV. Fig. 1. — *Moelle lombaire du MACACUS SINICUS n° 12* (voir figure 3, Pl. XIV).  $1/10^{\text{me}}$ . Bleu de polychrome. — *s*, foyers inflammatoires au point de pénétration du vaisseau du septum antérieur dans la substance grise; *c*, cellules nerveuses; *v*, vaisseau de la corne antérieure entouré d'un manchon d'éléments migrateurs; *ve*, vaisseau de la substance blanche entouré de cellules.

Fig. 2. — *Moelle lombaire de CALLITRICHÉ n° 26* (voir page 845). Lésions chroniques.  $1/10^{\text{me}}$ . Coloration de Twort. — *b*, corne antérieure droite; *a*, corne antérieure

gauche, avec destruction complète des cellules nerveuses; *ci*, lésions chroniques autour des vaisseaux de la corne gauche.

Fig. 3. — *Moelle lombaire du LAPIN* 9/37 (voir page 873). 1/10<sup>me</sup>. Bleu de polychrome. *b*, corne antérieure gauche, avec *v*, lésions périvasculaires; *a*, corne antérieure droite, avec destruction intense de cellules nerveuses et foyers inflammatoires.

Fig. 4. — *Lésions de la substance grise* (moelle du Callitriche n° 26, voir page 845). 1/600<sup>me</sup>. Col. de Twort. — *v*, vaisseau; *ci*, tissu de soutien.

Fig. 5. — *Moelle lombaire du CHIMPANZÉ* n° 1. 1/600<sup>me</sup>. Hématoxyline-éosine. — *c*, cellule nerveuse en voie de destruction; *m*, macrophage; *p*, leuc. polynucléaire; *v*, vaisseau; *po*, leucocyte polynucléaire.



# De l'Antianaphylaxie

## Le procédé des petites doses et les injections subintrantes

NEUVIÈME MÉMOIRE

PAR A. BESREDKA

*Travail du Laboratoire de M. METCHNIKOFF*

---

Lorsqu'on eut constaté qu'un cobaye, sensibilisé au sérum de cheval par une première injection, réagit à la seconde par des symptômes mortels en quelques minutes, la première idée qui vint à l'esprit était que le sérum renfermait un poison.

C'est ainsi que le phénomène fut interprété par les observateurs qui ont eu les premiers à s'occuper de l'anaphylaxie sérique chez le cobaye, par Rosenau-Anderson et Otto, d'une part, et par Besredka-Steinhardt, d'autre part.

Ce fut si bien la manière de voir de Rosenau-Anderson que ces savants ont commencé par attaquer ce poison au moyen de réactifs chimiques variés; puis, lorsqu'ils n'y réussirent pas, ils se sont mis à vacciner contre lui les animaux, et pour le faire, ils s'y sont pris exactement comme s'ils avaient à vacciner contre une véritable toxine. Ils ont soumis notamment les cobayes à une série d'injections soit quotidiennes, soit séparées les unes des autres par un intervalle réglementaire de 6 à 8 jours, comportant chacune une dose massive de sérum (6 c. c.); après avoir fait ainsi jusqu'à 10 injections et même plus, ils attendaient encore plusieurs jours avant de procéder à l'injection d'épreuve. Celle-ci n'ayant pas amené la mort de l'animal, ils crurent avoir réalisé la vaccination active contre le poison du sérum (1).

(1) Voici les termes exacts dans lesquels s'expriment à ce sujet Rosenau-Anderson :

« Les cobayes peuvent être immunisés contre cette substance toxique (du sérum) si l'on suit la technique des injections répétées que l'on emploie pour réaliser l'immunité active contre les toxines microbiennes. Ainsi, un cobaye qui a reçu pendant

Otto, qui a publié son premier mémoire en même temps que Rosenau-Anderson, était aussi d'avis que le sérum de cheval renfermait un poison. « La substance toxique du sérum de cheval, disait-il, serait une haptine dans le sens d'Ehrlich, contre laquelle on doit pouvoir immuniser l'animal » (1).

C'est aussi dans le même esprit que Besredka-Steinhardt firent leur première tentative pour obtenir l'immunité passive. Pour vacciner passivement les cobayes sensibilisés, contre les accidents de l'anaphylaxie, nous avons commencé, en imitant Rosenau-Anderson, par faire à des cobayes, dans le péritoine, une série d'injections massives de sérum de cheval, en espaçant celles-ci à intervalles de 6 jours; lorsque nous jugeâmes nos cobayes bien immunisés contre le poison du sérum, nous attendîmes encore 8 jours avant de procéder à la saignée; puis, nous mélangeâmes le sérum de ces cobayes avec du sérum de cheval, dans l'espoir de neutraliser ainsi le poison contenu dans ce dernier (2).

Notre espoir ne s'est pas réalisé : le sérum de cheval restait aussi toxique après mélange qu'avant. Quoique inattendu, ce résultat pouvait tenir, nous sommes-nous dit, à ce que le poison contenu dans le sérum est de ceux qui ne donnent pas facilement d'anticorps.

Tout en faisant cette réflexion, nous conçûmes un doute : ce poison que tous supposent dans le sérum, y existe-t-il vraiment? De plus, y a-t-il lieu d'appliquer à l'anaphylaxie des conceptions empruntées à l'immunité, notamment celles relatives à la vaccination?

Nos doutes ont pris plus de consistance lorsque nous constatâmes (3) un jour qu'une seule injection de sérum suffit pour

10 jours consécutifs tous les jours 1 c. c. de sérum de cheval, acquiert un haut degré d'immunité vis-à-vis des injections ultérieures du sérum de cheval; un cobaye qui a reçu plus de 10 injections acquiert une immunité encore plus forte. »

Un peu plus loin, ces auteurs relatent l'histoire des cobayes qu'ils avaient vaccinés par des injections répétées et espacées de doses massives de sérum. Voici un exemple de cette vaccination :

« Un cobaye sensibilisé reçoit 8 jours après la sensibilisation 1 c. c. de sérum dans le péritoine; 16 jours après 6 c. c.; 6 jours plus tard 6 c. c.; 9 jours plus tard 6 c. c.; 34 jours plus tard 6 c. c.; 20 jours plus tard 6 c. c. de sérum de cheval dans le péritoine.

« Les autres cobayes ont été vaccinés d'une façon analogue. » (ROSENAU ET ANDERSON, *Hygienic Laboratory*, n° 29, avril 1906; pp. 59-62.)

(1) LEUTOLD-FESTSCHRIFT, p. 17.

(2) *Annales de l'Institut Pasteur*, février 1907, p. 126.

(3) *Annales de l'Institut Pasteur*, février 1907, p. 123.

conférer l'immunité contre l'anaphylaxie sans faire une série d'injections consécutives comme dans le procédé de Rosenau-Anderson.

Enfin, nos doutes firent place à la certitude que nous faisions fausse route et, avec nous, Rosenau-Anderson, quand nous avons eu la surprise de voir l'immunité apparaître dès le lendemain de l'unique injection et même tout de suite après celle-ci (1).

En présence de ces faits, il ne nous restait qu'à faire table rase de ce que nous savions sur la vaccination, en général, et à chercher l'explication dans un autre ordre d'idées.

Vouloir vacciner contre l'anaphylaxie comme on vaccine contre une toxine ou une cytolyse, comme l'avait fait Rosenau-Anderson et nous-mêmes, c'était évidemment suivre une technique peu conforme aux lois de l'anaphylaxie; non seulement cette technique ne répond pas au but, mais elle va même, nous le savons aujourd'hui, à l'encontre du but poursuivi, car en multipliant les injections, non seulement on ne vaccine pas, mais on sensibilise, au contraire, l'animal.

Du reste, le fait qu'un cobaye anaphylactisé, en recevant une nouvelle et *unique injection* non mortelle sous la peau, soit en état de supporter déjà *quelques heures après*, par cela même une dose sûrement mortelle dans *le cerveau*, ne devait-il pas suffire pour nous faire renoncer à l'idée d'appliquer à l'anaphylaxie ce que nous avons appris sur l'immunité?

En admettant qu'il existe un poison dans le sérum, il faudrait donc nécessairement conclure que l'addition de deux doses de poison, non mortelle d'abord, puis mortelle, faite à une distance d'une à deux heures, annihile toute action nocive; il y aurait là une sorte de phénomène d'interférence connu seulement des physiciens.

Quoi qu'il en soit du mécanisme intime de ce phénomène, notre unique préoccupation a été, dès le début de nos recherches, d'en tirer, en attendant, le plus grand parti au point de vue pratique.

En terminant cet historique, nous ne ferons que rappeler nos essais de vaccination par des sérums chauffés (2) et par des narco-

(1) *Ibid.*

(2) *C. R. Soc. Biologie*, 8 juin 1907.



tiques (1), pour en venir de suite aux procédés des petites doses et des injections subintrantes.

\*  
\* \*

Pour désigner cet état particulier d'immunité qui s'établit à la suite de l'injection préventive du sérum, nous avons proposé le terme d'*antianaphylaxie* (2) qui est aujourd'hui adopté par tous les microbiologistes.

Comme nous l'avons déjà fait remarquer, cette antianaphylaxie est réalisée au moyen d'une dose *unique* de sérum. Au commencement de nos études, nous croyions nécessaire d'injecter une forte dose de sérum (4 à 5 centim.), ce qui n'était pas sans présenter des inconvénients dans certains cas; mais, en poursuivant ces recherches, nous acquîmes la conviction que l'on pouvait obtenir un effet vaccinant aussi avec des doses faibles de sérum, tellement faibles que toute crainte de danger ou même de trouble pouvait être entièrement écartée.

Nous avons vu, en effet, que le cobaye qui est en pleine anaphylaxie supporte sans le moindre trouble une dose sûrement mortelle (1/8) de sérum dans le cerveau, si on lui injecte préalablement, par exemple 1/50 ou 1/100 de c. c. dans le péritoine, c'est-à-dire une dose de 100 à 500 fois inférieure à la dose dangereuse (3).

Fait remarquable, parce que contraire à ce que nous savons sur les poisons microbiens, cette vaccination est ultra-rapide; elle peut être réalisée en une ou plusieurs heures, ou même en quelques minutes, suivant les cas.

Soit un cobaye anaphylactysé au sérum de cheval; injectons-lui sous la peau 1/20 de c. c. de ce même sérum, ce qui

(1) *C. R. Soc. Biologie*, 16 janvier 1909; voir aussi notre rapport au Congrès de Budapest, *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 15 septembre 1909.

(2) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1907, p. 122.

(3) Nous tenons à faire remarquer à ce sujet que certains auteurs allemands attribuent à Doerr le mérite d'avoir introduit dans l'anaphylaxie les « méthodes quantitatives », comme ils disent; or, cette assertion est toute gratuite; nous sommes sûrs, d'ailleurs, que Doerr ne tardera pas à démentir lui-même ces auteurs et à leur rappeler que le premier mémoire qui a introduit ces « méthodes quantitatives » est celui qui, sous le titre de : « Toxicité des sérums, sa variabilité et son dosage » a paru dans ces *Annales* en octobre 1907 (p. 777), alors que ni Doerr, ni d'ailleurs aucun autre auteur, exceptés Rosenau-Anderson et Otto, n'avaient encore rien publié sur l'anaphylaxie sérique chez le cobaye.

est une dose au moins 50 fois inférieure à la dose nocive; du coup, il commence à s'antianaphylactiser; on peut lui injecter, 4 heures après, une dose sûrement mortelle ou même 2 doses mortelles dans les centres nerveux ou dans le sang, sans qu'il en ressente le moindre trouble.

Les petites doses de sérum injectées sous la peau (1/20 c. c.) ou dans le péritoine (1/50 c. c.) dans les exemples cités, remplissent donc l'office de véritable vaccin.

Suivant le point où l'on porte ce vaccin, c'est-à-dire suivant que l'on injecte les petites doses de sérum sous la peau, dans le péritoine, dans le rachis, ou dans les veines, l'immunité apparaît avec une plus ou moins grande rapidité; elle s'établit, en chiffres ronds, en 4 heures après la vaccination sous-cutanée, en 1 à 2 heures après la vaccination intrapéritonéale ou intrarachidienne; elle est pour ainsi dire instantanée après la vaccination intraveineuse.

Cette rapidité surprenante avec laquelle s'établit l'état antianaphylactique est des plus précieuses, car elle permet de réaliser en peu de temps toute une série de *vaccinations subintrantes*, conférant l'immunité à toute épreuve (1).

\*  
\* \*

En effet, la petite dose de sérum qui jouait tout à l'heure le rôle de vaccin ne préserve, comme nous l'avons spécifié plus haut, que contre une ou deux doses mortelles de sérum. Il est vrai que, lorsque la deuxième injection, ou l'injection d'épreuve, est pratiquée sous la peau ou dans le péritoine, on ne peut guère matériellement dépasser deux doses mortelles. Mais il n'en est pas de même chez les cobayes qui reçoivent l'injection d'épreuve par la voie veineuse, ni chez l'homme auquel on administre, dans les cas graves, des doses massives de sérum sous la peau ou dans les veines; c'est alors surtout que le procédé de vaccinations subintrantes devient tout indiqué.

Voici en quoi il consiste :

Au lieu d'une seule injection d'une petite dose, on en fait deux ou trois, ou quatre; à chaque nouvelle injection qui suit de quelques minutes (3 à 5) la précédente, on augmente la dose de sérum, et comme chaque nouvelle injection renforce davantage

(1) C. R. Académie des Sciences, 30 mai 1910.

L'immunité de l'animal, on arrive très rapidement à créer un état antianaphylactique d'une solidité remarquable. En voici un exemple :

Un cobaye anaphylactisé reçoit à titre de vaccin  $1/40$  c. c. de sérum dans les veines, la dose mortelle étant de  $1/20$  c. c.; à la suite de cette première injection qui est absolument inoffensive et ne provoque aucun trouble, l'animal est à même de supporter 5 minutes plus tard  $1/10$  c. c. de sérum, soit une dose déjà deux fois mortelle. Cette deuxième injection fait à son tour office de vaccin et, de ce fait, l'animal est susceptible de recevoir, 2 minutes plus tard,  $1/4$  de c. c., soit 5 doses mortelles. Si nous attendons encore deux minutes, nous verrons l'animal accepter, sans le moindre trouble, 1 c. c. dans les veines, c'est-à-dire 20 doses mortelles et ainsi de suite. Ces injections peuvent même être faites sans qu'on ait besoin de retirer la canule de la veine.

Donc, en moins de 10 minutes, on arrive par ce procédé à vacciner contre 20 doses mortelles et il est fort probable que l'on pourra vacciner de la même manière contre autant de doses mortelles qu'on le voudra.

Le cobaye sensibilisé qui est ainsi vacciné résiste ensuite à toutes les épreuves. Que celles-ci soient faites par les voies péritonéale, cérébrale, rachidienne ou veineuse, l'animal leur oppose une indifférence complète.

Dans l'exemple que nous venons de citer, le cobaye a été vacciné par la voie veineuse; mais on peut vacciner, en partant du même principe, par n'importe quelle autre voie. Ainsi, un cobaye vacciné en plusieurs temps, comme il vient d'être indiqué par la voie sous-cutanée, résiste ensuite aux épreuves les plus sévères, que celles-ci soient faites dans le péritoine, dans le cerveau, dans le rachis ou dans les veines.

On peut emprunter, pour vacciner, plusieurs voies à la fois : on peut commencer, par exemple, par une injection sous-cutanée, la faire suivre d'une injection dans les veines et terminer par une injection dans le rachis; un animal pareillement vacciné résistera ensuite à des doses mortelles multiples, quel que soit le point de l'économie où on porte le sérum.

\* \* \*

Le principe des vaccinations subintrantes que nous venons d'exposer s'applique aussi aux animaux *passivement* sensibilisés.

Rien n'est plus facile aujourd'hui, comme on le sait, que de



créer l'anaphylaxie passive chez le cobaye. Le mieux est de se servir du sérum de lapin, auquel on avait injecté, en l'espace d'un mois environ, une quarantaine de c. c. de sérum de cheval dans le péritoine. Huit jours après la dernière injection, le lapin est saigné et c'est son sérum qui rend le cobaye neuf d'emblée hypersensible au sérum de cheval.

Dans une de nos expériences, les cobayes injectés avec 2 c. c. de sérum de lapin-anticheval dans le péritoine, avaient acquis un degré de sensibilisation tel que, 24 heures après, le sérum de cheval fut à même de provoquer la mort en injection intracérébrale à la dose de  $1/4$  de c. c.; en injection intraveineuse, la dose mortelle était de  $1/40$  et  $1/80$  c. c., cette dernière étant encore susceptible de provoquer des troubles anaphylactiques.

Or, les cobayes ainsi sensibilisés passivement ont été soumis aux vaccinations subintrantes, suivant le principe décrit plus haut pour les cobayes sensibilisés activement.

Voici quelques exemples qui montrent mieux que ne le ferait une longue description, la marche de la vaccination à suivre, ainsi que les effets obtenus.

Cobaye n° 5, 225 grammes; reçoit, à midi 10,  $1/2$  c. c. de sérum de cheval dans le péritoine; à 1 h. 30, 3 c. c. de sérum dans le péritoine; à 2 heures  $1/4$  c. c. de sérum dans le cerveau, c'est-à-dire une dose sûrement mortelle; l'animal ne présente pas le moindre trouble.

Cobaye n° 6, 230 grammes; reçoit à 10 heures, en injection intra-cérébrale,  $1/10$  c. c. de sérum de cheval; pas de phénomènes; à 11 heures, 3 c. c. de sérum dans le péritoine; à 1 h. 30,  $1/10$  c. c. de sérum dans la veine jugulaire; à 1 h. 40,  $1/2$  c. c. de sérum dans la veine jugulaire, c'est-à-dire une dose plus que 20 fois mortelle; pas le moindre symptôme.

Cobaye n° 7, 260 grammes; reçoit à 10 heures,  $1/2$  c. c. de sérum de cheval sous la peau; à 11 heures, 3 c. c. de sérum dans le péritoine; à 3 heures,  $1/2$  c. c. de sérum dans la veine jugulaire; à 3 h. 5, 1 c. c. de sérum dans la veine jugulaire, c'est-à-dire une dose plus que 40 fois mortelle; pas de troubles.

Cobaye n° 8, 215 grammes; reçoit à midi 10,  $1/2$  c. c. de sérum de cheval dans le péritoine; à 2 h. 30, 5 c. c. de sérum dans le péritoine; à 3 h. 30,  $1/10$  c. c. de sérum dans la veine jugulaire; à 3 h. 35,  $1/2$  c. c. de sérum dans la veine jugulaire; à 3 h. 45, dans la veine jugulaire du côté opposé, 5 c. c. de sérum de cheval, c'est-à-dire plus que 200 doses mortelles en une seule fois; pas de symptômes !

Ainsi, nous voyons qu'un cobaye pour lequel la dose de  $1/40$

de c. c. de sérum eût été déjà plus que mortelle, devient capable de supporter, à la suite de 4 vaccinations subintrantes, faites en l'espace de moins de 4 heures, 5 c. c. de sérum dans les veines, c'est-à-dire plus de 200 doses mortelles en une seule fois, et cela sans présenter le moindre symptôme anaphylactique.

\*  
\* \*  
\*

Le procédé des petites doses est-il applicable seulement à la vaccination des cobayes, et cette vaccination est-elle valable seulement pour l'anaphylaxie sérique? La question a son importance théorique et surtout pratique.

Les expériences qui vont être prochainement publiées montrent que ce procédé est d'ordre général, que les manifestations de l'anaphylaxie les plus variées et des espèces animales de toutes sortes en sont justiciables. Cruveilhier (1) a pu appliquer ce procédé à l'anaphylaxie lactique; Bronfenbrenner (1) à l'anaphylaxie vis-à-vis de l'albumine d'œuf; nous-mêmes (2) l'appliquons depuis longtemps aux globules rouges et blancs; Ch. Richet vient de l'appliquer à la congestine (9); l'anaphylaxie microbienne aussi s'en trouve fort bien : on connaît les expériences de Cruveilhier (3) relatives aux bacilles diphtériques et surtout aux gonocoques; celles de Briot et Dopfer relatives aux méningocoques (4).

Nous avons vu au cours de cet article que la vaccination par petites doses s'applique aussi bien à l'anaphylaxie active que passive; nous avons vu, de plus, que cette vaccination peut être réalisée par toutes les voies : peau, péritoine, rachis, cerveau, veines; nous avons vu, enfin, qu'elle met à l'abri des accidents anaphylactiques, quelle que soit la voie par laquelle on les provoque.

Des recherches récentes ont montré que ce procédé de vaccination est efficace, non seulement chez le cobaye, mais encore chez le lapin (5), la chèvre (6), le bœuf (7), le cheval (8) et le chien (9).

(1) Expériences encore inédites.

(2) *C. R. Soc. Biologie*, 24 juillet 1909.

(3) *C. R. Soc. Biologie*, 2 juillet 1910.

(4) *C. R. Soc. Biologie*, 16 juillet 1910.

(5) *C. R. Soc. Biologie*, 24 juillet 1909.

(6) *C. R. Soc. Biologie*, 2 juillet 1910.

(7) *C. R. Soc. Biologie*, 22 avril 1910.

(8) *C. R. Soc. Biologie*, 24 juillet 1909.

(9) Ces *Annales*, août. 1910; p. 643.

Vu la diversité des substances tributaires du procédé de vaccination en question, vu la diversité des voies par lesquelles ce procédé manifeste son efficacité, vu surtout la diversité des espèces animales passibles de cette vaccination, nous avons lieu d'espérer que l'homme aussi pourra en tirer profit et que l'on n'aura plus à compter avec cet écueil de la sérothérapie qui est l'anaphylaxie (1).

En terminant cet article, nous croyons utile de résumer, en quelques lignes, les caractères différentiels de l'immunité antitoxique et de l'immunité antianaphylactique.

L'immunité antitoxique ne s'établit qu'au bout de 8 jours au minimum; elle est d'autant plus solide que le nombre d'injections est plus élevé et que la durée de l'immunisation est plus longue; elle s'accompagne de l'apparition d'anticorps dans le sérum; enfin, elle ne s'étend jamais aux centres nerveux.

Or, l'immunité antianaphylactique s'établit déjà après une seule injection; elle est, pour ainsi dire, instantanée; elle s'accompagne non pas d'apparition, mais de disparition d'anticorps qui est la sensibilisine (2); enfin, elle s'étend aux centres nerveux, cerveau et rachis.

Le seul point commun entre les deux immunités, si diamétralement opposées, est leur spécificité.

C'est précisément pour synthétiser en un mot l'ensemble de ces caractères si curieux et jurant tant avec nos idées courantes sur l'immunité, que nous avons créé le terme d'antianaphylaxie; en appliquant ce dernier, comme d'aucuns l'ont fait, aux procédés de vaccinations multiples, réparties sur une longue période, procédé de Rosenau-Anderson par exemple, on méconnaît à la fois le mécanisme de l'antianaphylaxie et son caractère essentiel qui est la rapidité de son apparition. Pour ne pas le faire dévier de son sens exact, il y a donc lieu de réserver le terme d'antianaphylaxie seulement aux cas de vaccination rapide que l'on réalise, soit par une seule injection faible, soit par une série d'injections subintrantes, très rapprochées les unes des autres.

(1) Des essais de vaccination antianaphylactique *locale* chez l'homme par notre procédé ont été déjà faits avec succès par STANCULEANU et NITA, *C. R. Soc. Biologie* t. LXVI, p. 1112, 1909.

(2) Comme nous l'avons écrit dès le début de nos recherches sur l'anaphylaxie, l'animal anaphylactisé que l'on soumet à la vaccination ne fait que subir une *désensibilisation* (ces *Annales*, avril 1907, p. 386).



# Procédé de conservation des organes pesteux pour le diagnostic

PAR CH. BROQUET (1)

(Travail de l'Institut Pasteur de Saïgon).

---

Dans une note à la Société de pathologie exotique (2), nous avons fait connaître un procédé de diagnostic de la peste à distance, par la conservation des produits suspects dans une solution de glycérine à 20 0/0. Nous croyons de quelque intérêt d'exposer dans cet article le résultat de nos recherches sur la conservation du virus pesteux dans la glycérine et la technique que nous préconisons, pour permettre, aux postes éloignés des colonies, d'expédier au laboratoire des produits non putréfiés permettant d'établir un diagnostic avec la plus grande certitude et la plus grande rapidité.

Le Dr H. Soulié d'Alger, dans une note publiée dans le *Bulletin sanitaire bi-mensuel de l'Algérie*, du 16 décembre 1907, a recommandé, pour l'examen des rongeurs suspects, de conserver un fragment de leur rate dans un flacon stérilisé, rempli de glycérine. Nous ne connaissions pas la note de Soulié quand nous avons eu recours à cette méthode pour l'envoi des produits humains, mais nous n'avons pas obtenu de résultats satisfaisants avec la glycérine pure.

La commission anglaise de l'Inde a préconisé, pour la recherche du virus pesteux chez les rongeurs, la méthode d'Albrech et Ghon, bien connue aujourd'hui sous le nom de méthode du cobaye rasé. Le produit suspect, même putréfié, est frotté à la surface de la

(1) Nous adressons tous nos remerciements à M. le Dr Dujardin-Beaumetz, chef du laboratoire de la peste à l'Institut Pasteur, qui a eu la grande obligation de bien vouloir contrôler nos expériences et d'approuver nos résultats.

(2) *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, t. I, 1908, n° 9, p. 547.

peau rasée d'un cobaye; cet animal meurt si ce produit renferme le bacille pesteux. La valeur de cette méthode serait en défaut dans 20/0 des cas, en partant des produits frais, et dans 100/0 des cas en partant de rats putréfiés (1). Nous ne contestons pas la valeur de cette méthode et les grands succès qu'elle peut rendre. Elle a été confirmée par D.-Beaumetz à Paris, par Billet à Oran (2). Cependant, ayant à opérer aux colonies sur des produits humains, nous avons pensé qu'il était préférable, aussi bien pour la bonne expédition des produits par la poste que pour leur maniement extérieur au laboratoire, d'éviter la putréfaction; ensuite nous ferons à la méthode d'Albrech et Ghon le reproche de ne pas toujours donner un résultat rapide. Dans les 2 cas cités par Billet, les cobayes inoculés par frottis sur la peau rasée, sont morts entre 6 et 8 jours. Dans 2 cas, nous avons obtenu également une survie de 6 et 7 jours. Dujardin-Beaumetz a vu la mort survenir dans un espace de temps encore plus long, et considère le résultat comme *très variable*, au point de vue de l'incubation.

C'est pour cela qu'ayant à opérer sur des produits humains, nous avons préféré recourir aux solutions glycinées, qui nous ont donné des résultats au moins aussi certains et plus rapides.

Après un échec dû à l'expédition d'un ganglion dans de la glycérine pure, nous avons essayé avec succès les solutions à 50 0/0, 40 0/0, 25 0/0. Six ganglions humains prélevés sur des cadavres, 3 heures après la mort, nous furent expédiés dans ces solutions où ils séjournèrent 3 à 4 jours avant de nous parvenir. Six fois, en émulsionnant avec de l'eau physiologique un fragment de ces ganglions et en injectant cette émulsion au cobaye et au rat, nous avons obtenu la mort de ces animaux en reproduisant l'infection. La mort est survenue 1 fois en 3 jours, 1 fois en 3 jours 1/2, 3 fois en 4 jours, 1 fois en 6 jours. Le pourcentage de succès a été de 100 0/0. Dans ces six cas, le temps écoulé entre la demande du poste expéditeur situé à 190 kilomètres et notre réponse a été :

|           |             |
|-----------|-------------|
| 2 fois de | 6 jours     |
| 1 — —     | 6 jours 1/2 |

(1) *Journal of Hygiene*. Reports of Plaques investigations in India, vol. VII, juillet 1907, p. 354 et 358.

(2) La peste dans le département de Constantine en 1907, par A. BILLET. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXII, 1908, p. 660.

1 fois de 7 jours

1 — — 8 —

1 — — 10 —

*Résultats de la méthode.*

| N° | PRODUIT  | TEMPS ÉCOULÉ ENTRE la mort et le prélèvement. | TITRE de la solution. | SÉJOUR DANS LA solution. | POIDS du cobaye inoculé. | RÉSULTAT au laboratoire. |                 | TEMPS ÉCOULÉ entre le prélèvement et la réponse télégraphique du laboratoire au poste expéditeur. |
|----|----------|---|-----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------|---|
|    |          |   |                       |                          |                          | cobaye.                  | Rats de 30 gr.  |   |
| 1  | Ganglion | 1 h.  | 500/0                 | 3 j.                     | 0 k.350                  | + 3 j.                   | + 4 j.          | 6 jours..   |
| 2  | —        | 3 —   | —                     | 4 j.                     | 0 k.550                  | + 4 j.                   | + 6 j. et 11 j. | 8 —   |
| 3  | —        | 6 —   | —                     | 4 j.                     | 0 k.509                  | + 6 j.                   | —               | 10 —  |
| 4  | —        | 3 —   | 400/0                 | 3 j.                     | 0 k.550                  | + 4 j.                   | —               | 7 —   |
| 5  | —        | 3 —   | 500/0                 | 3 j.                     | 0 k.330                  | + 4 j.                   | + 3 j.          | 6 —   |
| 6  | —        | 3 —   | 250/0                 | 3 j.                     | 0 k.500                  | + 3 j. 1/2               | + 3 j. 1/2      | 6 jours 1/2   |

Nous avons recherché ensuite le titre de la solution *optima* et son action sur la virulence du bacille pesteux. Nous procédions ainsi : Un cobaye était inoculé à la cuisse droite au moyen d'un produit pesteux de virulence déterminée. Dès qu'il mourait, la rate de cet animal était prélevée aussi aseptiquement que possible et mise dans un flacon contenant la solution à étudier. Au bout d'un temps variable suivant les conditions de l'expérience, un fragment de l'organe conservé était prélevé, séché dans du papier buvard stérile et émulsionné dans 2 c. c. d'eau physiologique. 1 c. c. de cette solution était injecté à un cobaye. 1/2 c. c. à 2 rats.

En procédant ainsi nous avons fait les constatations suivantes : Il n'est pas possible de tuer le cobaye avec un fragment de rate ayant séjourné 40 heures dans la solution à 50 0/0 et, si cette solution a pu conserver la virulence du bacille dans les ganglions humains, volumineux et protégés par leur enveloppe fibreuse épaissie, après 3 et 4 jours, il semble qu'après une durée plus longue elle ne donnerait que des résultats négatifs.

Les solutions de titre faible (2,5 0/0) ont conservé la vitalité du B. de Yersin jusqu'à 10 et 11 jours. La solution à 10 0/0 ne nous a donné que des résultats négatifs. Celle à 15 0/0 a donné un résultat positif après 6, 7, 8 jours.

Ces solutions offrent un milieu favorable au développement des impuretés (subtilis, coli-bacille, pyocyanique, staphylocoques,



moisissures). La rate perd sa consistance normale et devient diffluyente, l'hémoglobine du sang qu'elle renferme se dissout et colore les solutions. Celles-ci deviennent acides et ne sauraient présenter de garanties suffisantes pour la conservation des produits suspects en vue d'un diagnostic.

Au contraire, à partir des titres de 20 et 25 0/0, les microorganismes étrangers ne se développent pas. La rate conserve son aspect et sa consistance normale. Les solutions se maintiennent claires, et malgré la faible acidité qu'elles présentent au bout de quelques jours, permettent la conservation de la virulence 8 et 9 jours. *La solution à 20 0/0 est celle qui nous a donné les meilleurs résultats.*

En conservant dans cette solution, à la température du laboratoire (25 à 28°), la rate d'un cobaye mort de peste en 36 heures, rate dont 1 c. c. d'émulsion tuait le cobaye en 2 jours 1/2, nous avons pu après 8 jours, en inoculant à un cobaye de 0<sup>k</sup>,600 gr. 1 c. c. d'une émulsion en eau physiologique d'un fragment de la rate conservée, tuer l'animal en 3 jours 1/2 et retrouver dans sa rate le B. de Yersin pur.

En ajoutant à cette solution 2/100 de carbonate de chaux, les résultats ont été encore plus satisfaisants, puisque nous avons pu conserver la virulence 13 jours, et après cette durée, tuer le cobaye en 4 jours.

Comme on le voit par le tableau suivant, le virus est atténué par l'action de la glycérine et, au lieu de tuer le cobaye en 2 jours 1/2, il ne le tue plus qu'en 4 jours ou 3 jours 1/2.

Comme animaux d'expérience nous nous sommes servis du rat et du cobaye.

Le rat appartenait à une variété d'Annam (Nhatrang), dont les caractéristiques sont les suivantes : pelage fauve en dessus, blanc grisâtre en dessous, d'une longueur de 24 centimètres environ, à queue sensiblement égale à la longueur du corps (12 centimètres), 4 mamelles, oreilles un peu plus longues que la moitié de la tête, poids 30 grammes environ.

| ORIGINE<br>du produit                  | VIRULENCE    | TEMPS<br>de séjour<br>dans<br>la solution. | ANIMAL<br>inoculé.     | RÉSULTAT   | OBSERVATION   |
|--|--------------|--|------------------------|------------|---|
| Solution à 20 0/0.                     |              |  |                        |            |   |
| Exp. I. C. 65.                         | C. 2 j.      | 6 j.                                       | C. 0 <sup>k</sup> ,600 | + 4 j.     | Moisissures à<br>la surface.<br>Plus de trou-<br>ble, mois-<br>sures à la<br>surface. |
|  | 2 R. 2 j.    |  | 2 R.                   | { 1 + 4 j. |   |
|  |              | 40 j.                                      | C. 0,370               | —          |   |
|  |              | 45 j.                                      | C. 0,300               | —          |   |
| Exp. II. C. 66.                        | C. 2 j. 1/2. | 8 j.                                       | C. 0,600               | + 3 j. 1/2 |   |
| Exp. III. C. 51.                       | ..           | 9 j.                                       | C. 0,480               | —          |   |
| Exp. IV. C. 4.                         | 2 j.         | 9 j.                                       | 2 R.                   | —          |   |
|  |              |  | C. 0,360               | —          |   |
| Exp. V. C. 49.                         | 2 j.         | 7 j.                                       | 2 R.                   | —          |   |
|  |              |  | C. 0,340               | —          |   |
| Solution à 20 0/0, carbonatée à 2 0/0. |              |  |                        |            |   |
| Exp. I. C. 4.                          | ..           | 9 j.                                       | C. 0 <sup>k</sup> ,330 | + 4 j.     |   |
|  |              |  | 2 R.                   | —          |   |
|  |              | 13 j.                                      | C. 0,330               | + 4 j.     |   |

Le cobaye est l'animal de choix. Il meurt en 3 ou 4 jours et montre à l'autopsie les signes constants suivants : tuméfaction de la cuisse du côté injecté, hypertrophie ganglionnaire considérable du même côté, souvent œdème gélatiniforme sous-cutané, hypertrophie de la rate, qui ne présente pas de tubercules miliaires lorsque le cobaye meurt en 3 ou 4 jours, et en est farcie lorsqu'il meurt en 6 jours. Le bacille de Yersin présente dans les frottis sa forme la plus classique, sur laquelle il est impossible de se méprendre.

Le rat, dans la plupart des cas, s'est montré réactif moins sûr que le cobaye.

Sur les 6 recherches faites sur des ganglions humains, dans un cas il nous a permis cependant de faire le diagnostic un jour plus vite que le cobaye (3 jours au lieu de 4). Dans un cas, avec une rapidité égale (3 jours 1/2). Dans 2 cas avec une rapidité moindre (4 jours au lieu de 5, 6 et 11 jours au lieu de 4); enfin, dans 2 cas, le résultat a été négatif, et si nous ne nous étions adressé qu'à ce rongeur, nous aurions considéré comme négatifs

des cas qui ne l'étaient pas. De plus, dans les frottis de rate de rat, il est fréquent de rencontrer des granulations colorées en violet par la thionine, qui peuvent laisser des doutes sur le diagnostic à un observateur non prévenu ou insuffisamment rompu à ces recherches.

Il ne faut donc pas se priver de ce précieux animal d'expérience qu'il est toujours facile de se procurer, mais, autant que possible, il est préférable de recourir à la fois au rat et au cobaye. Ce dernier reste à notre avis, l'animal de choix. Notre opinion s'appuie non seulement sur les 6 cas provenant de ganglions humains, mais sur toutes nos expériences dans lesquelles nous n'avons jamais vu de cobaye résister si le rat mourait, tandis que l'inverse s'est produit à plusieurs reprises.

La technique que nous employons est la suivante :

1° *Au poste expéditeur.* — Un ganglion ou un fragment de ganglion est prélevé sur le cadavre, aussitôt que possible après la mort, avec l'aseptie la plus rigoureuse des instruments et du champ opératoire et mis dans un flacon (1) à large ouverture, d'une contenance de 150 à 200 c. c., contenant 125 à 175 c. c. de la solution suivante :

|                    |          |          |
|--------------------|----------|----------|
| Glycérine neutre   | à 30° B. | 20 c. c. |
| Eau distillée      | —        | 80 c. c. |
| Carbonate de chaux | —        | 2 gr.    |

L'introduction du ganglion dans le flacon est faite aussi rapidement que possible, les bords du flacon et le bouchon ayant été passés rapidement à la flamme d'une lampe à alcool, suivant la technique usuelle employée en bactériologie pour les ensemencements. Le bouchon est paraffiné ou recouvert de cire à cacheter. Le flacon portant un numéro d'ordre et la date du prélèvement est aussitôt expédié au laboratoire par les voies les plus rapides, accompagné d'une lettre donnant toutes les indications sur le cas clinique.

II. *Au laboratoire.* — Dès l'arrivée au laboratoire, un fragment de 1/2 centimètre à 1 centimètre carré de ce ganglion est prélevé au moyen d'instruments stériles (pince à griffe et ciseaux droits), essuyé dans un papier buvard stérile pour enlever la glycérine en excès et trituré et émulsionné, au moyen d'une forte

(1) Les flacons contenant la solution stérilisée sont expédiés par l'Institut Pasteur de Saïgon aux postes qui en font la demande.

baguette de verre dans un petit verre à expérience, d'une contenance de 30 grammes, avec 2 c.c.  $1/2$  d'une solution physiologique à 9/1,000 (le papier filtre qui recouvre le verre à pied stérile peut servir à essuyer le fragment de ganglion). Dès que l'émulsion est terminée, il est nécessaire de la laisser reposer un instant pour laisser déposer les particules qui pourraient obstruer l'aiguille de la seringue. Il n'y a plus qu'à aspirer l'émulsion au moyen d'une seringue hypodermique de Roux, d'une contenance de 2 c. c., et à en injecter 1 c. c. dans la cuisse d'un cobaye de 3 à 500 grammes et  $1/2$  c. c. dans la cuisse de 2 rats (injection intramusculaire).

En résumé, aux colonies le procédé de diagnostic par conservation du matériel dans une solution de glycérine à 20 0/0, carbonatée à 2 0/0, présente les avantages suivants :

1° Il évite la putréfaction du matériel;

2° Il permet à tout laboratoire, au moyen d'une technique très simple, d'établir avec certitude un diagnostic en 3 ou 4 jours, en partant d'un produit pouvant être conservé depuis 13 jours, c'est-à-dire pouvant provenir d'un poste éloigné de plusieurs centaines de kilomètres;

3° Il permet d'établir le diagnostic avec plus de rapidité que par la méthode d'Albrech et Ghon;

4° Il peut être utilisé en médecine légale.



# Rapport entre la tuberculose aviaire et celle des mammifères

PAR LE PROFESSEUR Dr D. A. DE JONG, de Leyde.

---

J'ai fait sur cette question une communication assez détaillée à l'assemblée de la Société vétérinaire néerlandaise (12 octobre 1907); ultérieurement je l'ai publiée en hollandais dans le quatrième volume de mes publications sur *Pathologie et hygiène vétérinaire* (1). Il n'est pas invraisemblable que ces communications soient peu connues justement par le fait qu'elles ont été publiées dans ladite langue. La question ayant été inscrite à l'ordre du jour du IX<sup>e</sup> Congrès international de médecine vétérinaire, tenu à La Haye du 13-19 septembre 1909, je veux y revenir sur quelques points, ayant à apporter quelques faits nouveaux. Je dois cependant mentionner d'abord que mon travail hollandais sus-mentionné a été cité par *M. Arloing* de Lyon dans son rapport audit congrès sur *La tuberculose aviaire en rapport avec la tuberculose des mammifères* et par *M. Stuurman* dans son rapport sur *L'entérite chronique spécifique du bœuf*.

Une question importante dans la solution du problème de l'unité ou de la dualité des bacilles des oiseaux et des mammifères reste toujours celle-ci :

Peut-on trouver le bacille type des mammifères chez les oiseaux et le type aviaire chez les mammifères?

Quant à la première partie de la question on sait que, notam-

(1) D. A. DE JONG, Het verband tusschen zoogdier-en vogeltuberculose. *Veternaire Pathologie en Hygiène, 4<sup>de</sup> Reeks*, Leiden, 1908.

ment, le perroquet peut avoir une tuberculose causée par un bacille qui possède tous les caractères du bacille des mammifères. Le fait est si généralement connu que je ne veux pas m'y arrêter, ajoutant seulement que MM. Koch et L. Rabinowitsch ont isolé le bacille des mammifères dans des cas de tuberculose spontanée chez deux autres oiseaux (1). Sur la deuxième partie de la question, nous possédons un grand nombre de communications pouvant se diviser en anciennes et modernes. Les premières sont celles de *Fischel*, *Hueppe*, *Pansini* et partiellement celles de *Nocard*. Pour le moment je ne m'occuperai que des modernes, qui offrent plus d'intérêt.

Sous ce rapport, nous savons à ce jour qu'on peut observer une *tuberculose spontanée*, causée par le bacille aviaire, chez les *mammifères suivants*, qui de même peuvent tous prendre une tuberculose causée par le bacille des mammifères, savoir :

1. La souris (observation de de Jong (2)).
2. Le rat (observation de Lydia Rabinowitsch (3)).
3. Le porc (observation de Weber et Bofinger (4)).
4. L'homme (observation de Lydia Rabinowitsch (5)).
5. Singe (observation de Lydia Rabinowitsch (6)).

Comme le fait remarquer M. *Arloing*, dans son rapport pour le congrès de La Haye, mon observation concernant la *tuberculose spontanée de la souris*, causée par un bacille aviaire avec des caractères très constants, m'a conduit à l'opinion, défendue à Budapest (7), qu'il existe des différences constantes entre le bacille aviaire et celui des mammifères, quoique le premier puisse être dangereux pour les mammifères. On peut rencontrer chez ceux-ci *deux tuberculosés*, et la tuberculose des

(1) RABINOWITSCH, Arbeiten aus dem pathologischen Institut in Berlin.

(2) D. A. DE JONG, La tuberculose spontanée des souris. *Rapport pour le Congrès d'hygiène et de démographie à Bruxelles*, 1903.

(3) RABINOWITSCH, Die Geflügeltuberkulose und ihre Beziehungen zur Säugetier-tuberkulose, *Deutsche med. Wochenschrift*, n° 46, 1904.

(4) WEBER UND BOFINGER, Die Hühnertuberkulose. *Tuberkulose-Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte*, 1904.

(5) RABINOWITSCH, Untersuchungen über die Beziehungen zwischen der Tuberkulose des Menschen und der Thiere. *Arbeiten aus dem pathologischen Institut zu Berlin*.

(6) RABINOWITSCH, Ueber spontane Affentuberkulose, *Deutsche med. Wochenschrift*, 1906, n° 22.

(7) D. A. DE JONG, Rapports entre la tuberculose de l'homme, du gros bétail, de la volaille et d'autres animaux domestiques (notamment du chien), *VIII<sup>e</sup> Congrès de médecine vétérinaire*, Budapest, 1905.

oiseaux constitue un danger réel pour les mammifères ainsi que pour l'homme.

Parmi les mammifères que j'ai indiqués, on ne trouve pas mentionnés le *cheval* et le *bœuf*.

Sur la *tuberculose d'origine aviaire chez le cheval*, nous possédons des communications de *Nocard* (1) et de *Wiener* (2). Néanmoins la question n'est pas résolue et leurs observations ne sont pas encore confirmées. On ne réussit pas toujours très vite à déterminer la nature des bacilles tuberculeux chez le cheval, surtout quand on veut conclure d'après les résultats d'inoculation de cobayes et de lapins. Cela ressort d'un cas que j'ai observé (3) où les lésions du cheval, inoculées au cobaye, firent penser d'abord à la tuberculose aviaire, tandis que plus tard, les qualités tant culturales que pathogènes du bacille isolé le firent reconnaître comme bacille tuberculeux des mammifères.

Quant au bœuf, nous avons l'ancienne communication de *Kruse* (4) et notamment les recherches récentes sur *l'entérite chronique du bœuf, causée par des bacilles acido-résistants*. Il y a des auteurs et parmi eux *M. Stuurman* (5) qui maintiennent l'ancienne conception, qu'on a affaire ici à *une tuberculose causée par un bacille aviaire*.

Mes propres expériences sur cette maladie, décrites aussi dans le travail hollandais mentionné, seront reproduites à la fin de ce mémoire. Mais la question me donne l'occasion de dire quelques mots sur :

#### LA TUBERCULOSE SPONTANÉE DU LAPIN

Nous savons que le lapin est assez sensible à l'infection par le bacille des mammifères et qu'il est, avec le cobaye, l'animal de choix pour pratiquer des *inoculations de diagnostic*. D'ailleurs nous savons, d'après les belles recherches de *Straus* et *Gamaleia* (6) que le cobaye est peu sensible à l'inoculation du bacille aviaire, qui agit peu sur lui, ou bien lui donne une tuberculose

(1) NOCARD, *Recueil de Médecine vétérinaire*, 30 avril 1896, n° 8.

(2) WIENER, *Wiener klinische Wochenschrift*, 1903, n° 20.

(3) D. A. DE JONG, *Vétérinaire pathologie en hygiène*, 4<sup>de</sup> reeks, Leiden, 1908.

(4) KRUSE, *Ziegler's Beiträge*, Bd XII, S. 544.

(5) STUURMAN, *Rapport pour le IX<sup>e</sup> Congrès international de Médecine vétérinaire*, La Haye, 1909.

(6) STRAUS ET GAMALEIA, *Archives de médecine expérimentale*, 1891.

infiltrante du type *Yersin*. Il diffère en ce point considérablement du lapin, assez sensible au bacille aviaire capable de provoquer chez cet animal une tuberculose type *Laennec*. Le lapin est donc sensible aux deux tuberculoses et le cobaye, animal de choix pour déceler l'existence de la tuberculose des mammifères, est beaucoup moins sensible que le lapin au bacille aviaire.

D'un haut intérêt est donc la question : *Existe-t-il une tuberculose spontanée du lapin, et dans le cas, quelle est sa nature ?*

Je veux rappeler que M. *Stuurman*, en nourrissant un lapin avec les glandes mésentériques d'une vache qui avait souffert de l'entérite chronique à bacilles acido-résistants, cultivait, des lésions tuberculeuses de ce lapin, un bacille qui bien sûrement fut reconnu par nous deux comme un bacille aviaire. Ce fut le point de départ des recherches ultérieures de *Stuurman* sur l'entérite chronique, lesquelles font croire que ladite entérite est causée probablement par le bacille aviaire (1).

Je veux laisser de côté cette question pour dire seulement que j'ai objecté que, dans l'expérience de *Stuurman*, il ne fut pas sûrement établi que le lapin avait été infecté avec le matériel du bœuf, parce qu'il était toujours possible que le lapin fût atteint d'une tuberculose spontanée causée par le bacille aviaire!

Dès ce moment, il était encore plus intéressant de savoir si le lapin montrait une tuberculose spontanée et, dans le cas, de quelle nature était le bacille.

Le IX<sup>e</sup> Congrès international de Médecine vétérinaire à La Haye, en 1909, nous a fourni une indication sur ce point dans le rapport de M. O. Bang (2) qui y traite la question de l'identité et y apporte les résultats d'expériences non répétées jusqu'à ce jour (3). Mais le fait qui m'intéresse en ce moment est qu'il dit avoir isolé un bacille aviaire provenant d'un lapin spontanément tuberculeux. Voilà donc un argument en faveur de l'objection que je soulevais contre l'interprétation de l'expérience de *Stuurman*. Vraiment le lapin peut avoir spontanément la tuberculose aviaire.

Cependant, je peux apporter un autre cas de nature différente. M. Dhont de Rotterdam m'a envoyé, le 24 juillet 1909, le

(1) STUURMANN. Rapport pour le congrès à La Haye, 1909.

(2) O. BANG, Rapport pour le congrès à La Haye, 1909.

(3) O. BANG, Centralblatt für Bakteriologie, XLVI, 1908.



cadavre d'un lapin montrant une tuberculose bien étendue, type *Laennec*. Dans les poumons et les ganglions médiastinaux, sur la plèvre pariétale, dans le foie et dans le rein gauche se trouvèrent des tubercules avec beaucoup de bacilles. L'inoculation à quatre lapins et à quatre cobayes a amené la mort de deux des cobayes le 21 et le 22 août 1909, avec une tuberculose type *Laennec* bien évidente, et la culture est celle du bacille tuberculeux des mammifères. Les nombreuses cultures issues des lésions de ces cobayes montrent l'aspect sec et verruqueux bien connu de ce bacille.

Les autres cobayes sont devenus tuberculeux de la manière ordinaire (par des bacilles des mammifères) ainsi que les lapins, dont un a succombé le 2 octobre. Voilà donc constaté le fait que le lapin peut avoir aussi une tuberculose spontanée causée par le bacille des mammifères et qu'il doit être rangé au nombre des mammifères sensibles aux deux tuberculoses.

#### LA TUBERCULOSE AVIAIRE DU PORC

Nous possédons une communication de *Weber et Bofinger* (1) constatant qu'accidentellement il fut trouvé, chez un porc, un ganglion mésentérique caséifié dont on réussit à isoler un bacille aviaire. Il s'agissait d'un processus localisé, rappelant beaucoup les altérations tuberculeuses causées par les bacilles aviaires, ingérés par des pores avec la nourriture (expériences personnelles, observation (2) de *Titze* (3) et de *O. Bang* (4).

Nous avons eu la bonne fortune de pouvoir constater un cas de tuberculose spontanée et généralisée chez le porc et causée par le bacille aviaire. L'examen en a été fait avec la collaboration du directeur-adjoint de l'abattoir de Leyde, M. *Keyser*.

Le 14 août 1909, l'examen d'un porc abattu à l'abattoir de Leyde montre une tuberculose généralisée. L'animal était amaigri, et d'un poids inférieur à celui de ses congénères de la même souche. Le foie et les ganglions porte, la rate, les ganglions mésentériques, rénaux, les reins eux-mêmes, les ganglions médias-

(1) WEBER et BOFINGER, *Tuberkulose-Arbeiten*, 1904.

(2) DE JONG, *Rapport pour le congrès de Budapest*, 1905.

(3) TITZE, *Tuberkulose-Arbeiten*, Berlin, 1907.

(4) O. BANG, *Rapport pour le congrès de La Haye*, 1909.

tinaux, bronchiaux et sub-maxillaires étaient envahis par de nombreux foyers tuberculeux. Beaucoup d'autres ganglions montraient seulement de la tuméfaction et de la rougeur.

Le contenu des foyers de la rate d'une couleur jaune sale renfermait beaucoup de bacilles.

L'aspect des ganglions mésentériques attira plus spécialement l'attention, parce que le tissu glandulaire était changé en une matière caséuse et partiellement spongieuse qui contenait une quantité énorme de bacilles. De même, les reins contenaient beaucoup de bacilles tuberculeux.

De la matière caséuse des ganglions mésentériques on inocula :

- a) Une poule dans le muscle pectoral;
- b) Un lapin dans le péritoine;
- c) Un lapin sous la peau;
- d) Un cobaye dans le péritoine;
- e) Un cobaye sous la peau de la cuisse;

a) La poule est morte après 153 jours, avec une diminution de poids de 362 grammes. Autopsie : tuberculose généralisée. Les cultures du foie, de la rate et des reins fournissent le *bacille aviaire*.

b) Le lapin, inoculé dans le péritoine, est mort de tuberculose généralisée après 268 jours, avec une diminution de poids de 490 grammes. Les cultures donnaient le *bacille aviaire*.

c) Le lapin, inoculé sous la peau, a vécu pendant 463 jours après l'inoculation et a diminué de 990 grammes. Autopsie : tuberculose généralisée. Cultures du type aviaire.

d) Le cobaye, inoculé dans le péritoine, montrait une tuberculose au lieu d'inoculation, après 45 jours et une mammite tuberculeuse après 59 jours. 70 jours après l'inoculation, une injection de 0 gr. 644 de tuberculine brute A.-A.-P. d'origine bovine (le poids était 644 grammes) tuait l'animal en 11 heures  $3/4$ . Autopsie : petits tubercules et quelques foyers plus grands dans le foie; mammite tuberculeuse. Un autre cobaye fut inoculé avec un petit morceau du foie. A l'exception d'une tuméfaction passagère, l'animal est resté *sain*.

e) Le cobaye, inoculé sous la peau, a montré un abcès au lieu d'inoculation et une tuméfaction des ganglions de la région, et il a guéri ensuite.

Le résultat des inoculations et des cultures a démontré d'une manière évidente la *tuberculose aviaire* chez le *porc*, dont la *tuberculose généralisée* a causé la saisie totale de la viande.

*Ainsi le porc entre donc dans la catégorie des mammifères*

*qui peuvent avoir spontanément deux tuberculoses, l'une causée par le bacille des mammifères, l'autre par le bacille aviaire.*

Les faits relatés montrent une fois de plus que le bacille de la tuberculose aviaire est un danger pour les mammifères, même quand on ne veut pas accepter l'identité originelle des bacilles aviaires et des mammifères. La tuberculose aviaire est donc aussi un danger pour l'homme, un danger qui doit être combattu. *L'inspection de la volaille destinée à l'alimentation de l'homme doit être exigée, que les bacilles des mammifères ou des oiseaux soient de même origine ou non.*

#### LA TRANSFORMATION DU BACILLE DES MAMMIFÈRES EN CELUI DES OISEAUX

On sait l'opinion que j'ai défendue à Budapest au VIII<sup>e</sup> Congrès international de Médecine vétérinaire, concernant la différence entre le bacille aviaire et celui des mammifères (1). Dans toutes mes expériences j'avais vu une différence tellement constante entre les deux bacilles que je n'osais pas parler d'unité. Je conclusais même à la non identité, quoique je proclamasse le danger du bacille aviaire vis-à-vis des mammifères. Aujourd'hui j'ai changé d'avis grâce aux observations que j'ai pu faire depuis et que j'ai communiquées dans le travail hollandais cité au commencement de ce mémoire. M. Arloing, de Lyon, m'a fait le grand honneur de mentionner mes observations dans l'intéressant rapport qu'il a élaboré pour le IX<sup>e</sup> Congrès de Médecine vétérinaire à La Haye en 1909. Je n'ai jamais réussi à obtenir la transformation du bacille des mammifères en celui des oiseaux en suivant la méthode pratiquée par M. O. Bang et dont il a publié les résultats dans le *Centralblatt für Bakteriologie* (2) et aussi dans son rapport pour le Congrès de La Haye. Jamais je n'ai pu obtenir la tuberculisation des poules en leur inoculant le bacille des mammifères. Parfois elles ont succombé après de nombreuses semaines, cachectiques et émaciées, mais la culture restait infructueuse. Dans d'autres cas, je croyais avoir obtenu des processus tuberculeux locaux, mais le bacille était absent ou bien je

(1) DE JONG, *Loc cit.*

(2) O. BANG, *Loc. cit.*

ne réussissais pas à l'isoler. J'avoue que malgré que j'aie été amené aux mêmes conclusions que Bang, je gardais un certain scepticisme à l'égard de l'exactitude de ses expériences.

Le point de départ de mon observation est un cas de *tuberculose congénitale* du veau, qu'on voit assez fréquemment à Leyde. Une femelle de cobaye pleine, inoculée avec les lésions des poumons, devint tuberculeuse du type *Villemin*. Le fœtus et les annexes furent lavés au sublimé, le fœtus débarrassé de ses annexes fut lavé de même et enfin il fut autopsié avec les précautions nécessaires. De trois cobayes inoculés successivement avec de la matière du foie, de la rate et du poumon, le dernier a succombé après huit semaines, avec une tuberculose du type *Villemin* très caractéristique. Néanmoins la culture était celle du bacille aviaire. Et tous les tubes montraient le même aspect.

*L'antagonisme entre l'aspect anatomique et la culture était frappant.*

La culture fut inoculée à des poules, des pigeons, des lapins et des cobayes. Toutes les poules, au nombre de 3, ont présenté une tuberculose généralisée dont la culture possédait le type aviaire. Des 4 lapins, 3 ont eu une tuberculose généralisée, dont les cultures donnaient le bacille aviaire. Des pigeons, 1 a succombé à la tuberculose. Mais le résultat le plus intéressant est celui de l'inoculation des cobayes. J'ai inoculé 8 cobayes, 4 dans le péritoine et 4 sous la peau. 2 d'entre eux inoculés dans le péritoine et 2 autres inoculés sous la peau sont restés parfaitement sains. Les 2 autres, infectés par voie sous-cutanée, ont montré un abcès au lieu d'inoculation, avec tuméfaction ganglionnaire passagère, le tout suivi de guérison.

Un des cobayes restants, inoculé dans le péritoine, fortement amaigri est mort sans lésions apparentes.

*Néanmoins l'ensemencement des organes donnait le bacille aviaire.* Dans de tels cas on parle de la tuberculose type *Yersin*. Mais le quatrième cobaye, inoculé dans le péritoine, est mort après 3 mois, montrant des lésions tuberculeuses des organes, qui autorisent à parler du type *Villemin*. Aussi, dans ce cas, le bacille isolé de ces lésions était le bacille aviaire.

Je ne veux pas donner plus de détails; on peut les trouver dans la communication originale. Mais pour moi l'observation



est la preuve que la différence entre la tuberculose des mammifères et celle des oiseaux n'est pas absolue et *que le passage d'une forme dans l'autre est possible.*

Qu'une telle altération ou variation prenne beaucoup de temps, cela découle de l'observation mentionnée et aussi de ces cas où le type aviaire avait causé des maladies spontanées ou expérimentales, chez des mammifères, rappelant la tuberculose *Laennec*, sans cependant changer de qualité. Mais la possibilité d'une transformation d'un bacille dans l'autre doit être acceptée et avec elle l'*unité* du bacille tuberculeux. D'ailleurs cette possibilité a été montré aussi par M. *Arloing*, à l'aide de son procédé des *cultures homogènes* et par ses autres nombreuses recherches. Nous avons donc une raison de plus de prendre des mesures contre la tuberculose aviaire, parce que non seulement son bacille peut infecter les mammifères, mais *parce que la possibilité existe que le bacille aviaire puisse se changer en celui des mammifères.* L'HYGIÈNE EXIGE AINSI DES MESURES CONTRE LA TUBERCULOSE DE LA VOLAILLE.

## APPENDICE

### L'ENTÉRITE CHRONIQUE SPÉCIFIQUE DU BŒUF ET LA TUBERCULOSE AVIAIRE

Sur cette maladie nous avons institué des recherches dans notre laboratoire, et aussi avec M. *o. d. Sluys*, directeur de l'abattoir d'Amsterdam. Les premières expériences de M. *Stuurman* (1) ont été également faites dans notre laboratoire. Je veux y revenir au sujet des relations qui existent entre la tuberculose des mammifères et celle des oiseaux.

Au Congrès d'hygiène et de démographie à Bruxelles en 1903 (2), j'ai dit que les bacilles acido-résistants, que l'on considère comme agents spécifiques de l'entérite, ne se trouvent pas limités aux intestins et aux glandes mésentériques, mais qu'on réussit parfois à les trouver dans des ganglions plus éloignés, par exemple les ganglions iliaques et rénaux. Les autres auteurs ne mention-

(1) STUUMAN, *Rapport pour le congrès de La Haye*, 1909.

(2) D. A. DE JONG, *Rapport pour ledit Congrès*.

nent pas cette particularité qui, d'ailleurs, n'a d'importance que parce qu'elle nous donne parfois l'occasion d'obtenir des matériaux plus appropriés à la recherche bactériologique, que ceux que l'on emprunte à l'intestin ou aux ganglions mésentériques.

D'ailleurs, les recherches bactériologiques m'ont donné les résultats négatifs dont parlent les autres auteurs. Une fois, en inoculant le matériel suspect avec du beurre stérilisé dans le péritoine, chez des cobayes, j'ai obtenu des cultures de petits bacilles, cependant sans *acido-résistance*, aussi ne leur ai-je attribué aucune valeur.

Avec M. v. d. Sluys, j'ai entrepris toute une série d'expériences. Nous avons inoculé des cobayes et des lapins par différentes voies. Le résultat était absolument négatif. Nous avons inoculé une chèvre et un veau par voie intraveineuse, parce qu'il est connu que ces animaux réagissent très nettement par cette inoculation, tant à la tuberculose aviaire qu'à celle des mammifères. Le résultat était de nouveau négatif.

Enfin, j'ai décrit, dans la communication hollandaise mentionnée plus haut, de nouvelles expériences. En 1907 j'ai inoculé un veau sous la peau du cou, un autre dans la veine jugulaire, tandis qu'un troisième a mangé, à quatre reprises, la muqueuse de l'intestin et les glandes mésentériques d'un animal mort de la maladie. La matière pathologique fut diluée et mélangée avec de l'eau stérilisée et le tout mélangé avec du lait.

Le veau inoculé dans la jugulaire est tombé malade, il a montré les symptômes d'une pneumonie, plus tard ont apparu des arthrites, mais l'animal a fini par guérir complètement.

Celui inoculé par voie sous-cutanée n'a montré ni tuméfaction au lieu d'inoculation, ni gonflement du ganglion de la région; il a toussé pendant quelque temps, tandis que sa température était un peu élevée, mais il a fini par guérir.

L'animal infecté par la voie digestive a montré, un mois après l'infection, une diarrhée sanguinolente passagère, pendant cinq ou six jours. Ensuite l'animal a guéri et est resté sain.

J'ai cité ces expériences pour démontrer que la tuberculose doit être exclue. En cas de tuberculose, le résultat des expériences aurait été tout autre. Même en cas de *tuberculose aviaire*, les animaux d'expérience auraient montré les lésions

qu'on obtient quand on infecte des veaux avec le bacille aviaire, lésions que j'ai décrites antérieurement (1).

*Pour moi, la nature tuberculeuse de cette entérite est très douteuse.*

Mais néanmoins il est rationnel de reconnaître la valeur des expériences de *Stuurman*, qui, dans son rapport, veut démontrer à l'aide de deux séries d'expériences que dans les cas d'entérite chronique spécifique du bœuf, il s'agit de la *tuberculose aviaire*.

Dans la première série, en nourrissant un lapin avec des lésions de l'entérite chronique, il obtint des lésions, desquelles il cultiva le *bacille aviaire*.

Dans la seconde série, il fait manger à un cobaye des lésions d'entérite et l'inocule en même temps sous la peau de la cuisse. Dans ce cas, il isole également un *bacille aviaire*.

*Stuurman* conclut donc qu'il s'agit probablement, dans ces cas, d'entérite chronique de la tuberculose aviaire.

Il passe en revue les objections qu'on peut faire à ses expériences. Si on admet que le lapin est spontanément infecté par le bacille aviaire, un tel fait ne peut être accepté pour le cobaye.

Les remarques de *Stuurman* sont parfaitement justifiées. La solution définitive de la question ne pourra être donnée que par la reproduction de la maladie elle-même, au moyen des bacilles isolés. Jusqu'à ce jour on n'a pas encore réussi.

Seulement l'on peut penser encore à une possibilité qui n'a pas été entrevue par *Stuurman*.

Acceptons pour le moment que *Stuurman* a infecté un lapin et un cobaye avec des lésions provenant de vaches atteintes d'entérite chronique et qu'il leur ait donné, de cette manière, une *tuberculose aviaire*, il est encore possible que cette tuberculose aviaire ne provienne pas de la maladie de l'intestin, mais que l'animal ait souffert à la fois d'entérite et d'une infection d'origine aviaire. Nous savons que les bœufs, à côté de l'entérite, peuvent avoir la tuberculose *ordinaire*. Ne peuvent-ils pas avoir en même temps et de la même manière la tuberculose *aviaire*?

N'oublions pas que *Stuurman* a contaminé par voie digestive le lapin, qui s'infecte facilement avec le bacille aviaire, et qu'il

(1) D. A. DE JONG, Rapport pour le congrès d'hygiène et de démographie, 1903. Rapport pour le VIII<sup>e</sup> Congrès international de médecine vétérinaire à Budapest, 1905. *Vétérinaire Pathologie in Hygiene*, III et IV, Leyde, 1905 et 1908.

a infecté per os et par voie sous-cutanée le cobaye, plus résistant à la tuberculose aviaire et que ce dernier fut plus intensivement infecté que le lapin. Or, dans ce dernier cas, l'infection du cobaye doit être estimée possible, même si on accepte que les lésions du bœuf n'étaient que *partiellement* dues au bacille aviaire.

Bien que je pense que l'entérite chronique n'est pas causée par le bacille aviaire, j'admets que les animaux d'expérience de *Stuurman* avaient contracté la tuberculose due à ce bacille.

Mais ce qui en tout cas résulte des expériences de *Stuurman*, c'est que le bœuf peut souffrir spontanément de la tuberculose aviaire, soit sous forme d'entérite chronique (ce que je mets en doute), soit d'une autre manière ainsi que je le crois. Alors la série des mammifères sensibles à la tuberculose aviaire est encore augmentée du bœuf. *Actuellement les mammifères qui peuvent montrer spontanément la tuberculose aviaire sont donc : l'homme, le singe, le bœuf, le porc, le lapin, le rat et la souris.* Il s'entend que les cas augmenteront quand il sera prouvé que le bacille des mammifères peut se transformer en bacille aviaire par simple variation ou plutôt par *mutation*. Alors il ne sera plus possible de séparer les deux tuberculoses, mais *en me basant sur les données que nous possédons dès maintenant, je crois rationnel de faire tomber la barrière.*



# Etudes épidémiologiques et prophylactiques du paludisme

Huitième Campagne en Algérie - 1909 (1)

PAR LES D<sup>rs</sup> EDMOND SERGENT ET ETIENNE SERGENT

*Le plan de ce rapport sera le même que celui des précédents (2).*

---

## ÉTUDES EPIDÉMIOLOGIQUES

En l'absence de toute statistique sérieuse, l'impression générale est que l'épidémie de 1909 a eu moins de virulence que celle de 1908. Comparativement à l'année 1904 où le paludisme a été pandémique en Algérie, l'année 1909 a présenté une épidémie peu grave.

Dans certains points du Haut Pays constantinois, où le paludisme était très bénin d'habitude ou même passait inaperçu, une recrudescence très violente s'est manifestée (région de Tebessa, de Khenchela, de Batna, de Barika), à la suite d'un printemps très pluvieux.

### I. — GITES A ANOPHÉLINES

1. *Pluies.* — Le printemps 1909 a été marqué, en certaines régions du Haut Pays constantinois, par des pluies particulièrement abondantes (région de Tébessa, Batna, Khenchela).

2. *Suintements.* — Particulièrement abondants et nocifs dans le Haut Pays constantinois.

(1) Campagne dirigée pour le compte du Gouvernement Général de l'Algérie.

(2) Voir *Annales de l'Institut Pasteur*, depuis 1902, et *Atti della Società per gli Studi della malaria*, Rome. Voir *Campagne antipaludique de 1908*, Alger, 1909, 217 p.

3. *Gîtes à eau chaude.* — Les larves d'*Anopheles maculipennis* pullulent dans les eaux provenant de la source chaude du Hamma (environs de Constantine). La température de l'eau, aux points où les larves ont été recueillies, varie entre 32° et 33°.

4. *Paludisme des hauteurs.* — Nous avons assisté à de petites épidémies de paludisme dans des localités très élevées, ordinairement peu paludéennes (région de Tébessa).

5. *Plantes d'eau favorisantes ou empêchantes.* — Dans la vallée de la Seybouse, les gîtes où croît le *Zamichelia palustris* (détermination du Dr Trabut) paraissent particulièrement favorables à la pullulation des larves d'Anophélines : au contraire, lorsque la *Chara foetida* y pousse, on note l'absence de larves. Ce fait ne se produit que si cette plante est en culture pure.

6. *Date d'apparition des larves.* — Sur le littoral des environs d'Alger, les larves d'*Anopheles maculipennis* sont très rares en décembre, janvier et février, alors que celles d'*An. algeriensis* y sont très nombreuses. (Les adultes d'*An. algeriensis* éclosent en janvier, février, mars, aux abords immédiats d'Alger.)

7. *Rapport entre la nature géologique des terrains et la biologie des Anophélines.* — Les argiles helvétiques de certaines collines de la vallée du Cheliff (Gontass) ont pour caractère géologique de *salir les eaux* des oueds. Depuis 3 ans, les larves d'Anophélines ont été recherchées en vain, en toutes saisons, sur les bords des oueds, où l'eau reste boueuse. On les trouve seulement dans les mares, où l'eau peut déposer lentement.

8. *Paludisme variant dans une même région suivant l'importance des gîtes.* — Dans la vallée de l'Oued-el-Kbir (département de Constantine) deux localités (à l'entrée des gorges du Kheneg) sont l'une très fiévreuse, l'autre indemne. Elles sont situées à deux kilomètres l'une de l'autre, *au bord du même oued*, dont les bords sont peu dangereux. D'une part présence de gîtes nombreux (sources, suintements), de l'autre pas de gîtes.

9. *Remuements de terre, cause présumée de paludisme.* — Comme preuve à l'appui de cette théorie on nous a cité souvent des cas de coïncidence frappante entre l'époque d'un défrichement et l'éclosion d'une épidémie. Or l'année où ces faits se produisent est précisément une année de recrudescence générale de paludisme dans la localité citée. D'autre part, de grands défoncements, effec-

tués dans d'autres localités, en d'autres années, sans déterminer d'épidémie, n'éveillent pas l'attention.

10. *Longueur du vol.* — A Mondovi, la zone de défense de 2 kilomètres a été franchie, comme en 1908 et en 1907, mais en automne seulement. Une zone de 1,500 mètres a encore suffi à Montebello; elle a été franchie à Penthievre. Une zone inférieure à 1,000 mètres a suffi à Tourville et à Sainte-Léonié.

11. *Ennemis des Moustiques.* — Les *Cyprionodon*, poissons minuscules, quoique très friands de larves, n'ont pas pu détruire complètement les Moustiques dans les mares où nous les avons acclimatés.

12. *Effet des pétrolages des gîtes à larves sur les Moustiques adultes.* — Nous avons constaté le fait suivant, déjà signalé par d'autres observateurs : le lendemain du pétrolage d'une mare, on trouve à la surface de l'eau des Moustiques adultes asphyxiés par les vapeurs du pétrole.

13. *Observations sur les Anophélines d'Algérie.* — Le *Pyrethrophorus sergentii*, signalé à El-Outaya seulement, existe aussi à Biskra, et à Beni-Ounif de Figuig.

Des *Pyrethrophorus myzomyifacies*, dont les taches des ailes présentent la modification suivante, ont été observés à Baraki (Mitidja) dans le lit de l'Oued-el-Kbir (Bli-da), à Biskra et à Beni-Ounif de Figuig. La tache située à la base de la fourche de la première nervure longitudinale est beaucoup plus petite que les taches correspondantes de la costale et de la sous-costale, et se trouve au niveau de l'extrémité apicale de ces taches de la costale et de la sous-costale.

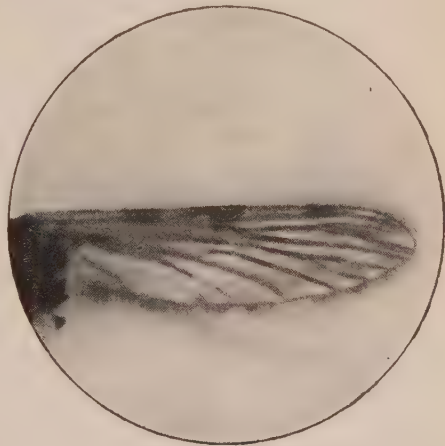


Fig. 1. — Aile de *Pyrethrophorus myzomyifacies* (variété de Biskra).

Les œufs pondus par cette variété de *Pyrethrophorus* sont du type 2 de Stephens et Christophers (flotteurs latéraux touchant les bords).

Les larves présentent les caractères suivants : soies des antennes simples, non branchues; soies frontales non branchues; soies palmées, du 3<sup>e</sup> au 7<sup>e</sup> segment abdominal. Les digitations des soies palmées ont des filaments courts.

A Biskra, les *Pyretophorus myzomyifacies* paraissent beaucoup plus « domestiques » que dans le Tell. On les trouve en grand nombre, en plein jour, dans les réfectoires, casernements du Fort Saint-Germain.

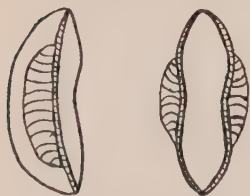


Fig. 2. — Œuf de *Pyretophorus myzomyifacies* (variété de la Mitidja).

## II. — RÉSERVOIR DE VIRUS.

1. Le pourcentage des rates hypertrophiées nous donne toujours des indications de valeur sur l'intensité du paludisme des localités étudiées. La palpation des rates est très bien acceptée par les indigènes; nous n'avons jamais rencontré personnellement de difficultés dans les trois départements, du rivage au Sahara.

### *Index du début des chaleurs.*

Proportion de grosses rates :

|             |                            |              |   |              |               |
|-------------|----------------------------|--------------|---|--------------|---------------|
| Enfants.    | { De 0 à 5 ans             | 265 sur 1279 | } | 757 sur 3161 | 23.9 0/0      |
|             | { De 6 à 10 —              | 288 — 1083   |   |              |               |
|             | { De 11 à 15 —             | 204 — 799    |   |              |               |
| Adultes.    | (Au-dessus de 15 ans)..... |              |   | 489 — 2541   | 19.2 0/0      |
| TOTAUX..... |                            |              |   | 1246         | 5702 21.8 0/0 |

### *Index des chaleurs et de la fin des chaleurs.*

Proportion des grosses rates :

|          |                            |             |   |              |           |
|----------|----------------------------|-------------|---|--------------|-----------|
| Enfants. | { De 0 à 5 ans             | 163 sur 608 | } | 638 sur 2263 | 28.1 0/0  |
|          | { De 6 à 10 —              | 300 — 809   |   |              |           |
|          | { De 11 à 15 —             | 155 — 876   |   |              |           |
| Adultes. | (Au-dessus de 15 ans)..... |             |   | 121 — 445    | 27.1 0/0  |
|          | TOTAUX.....                |             |   | 759 — 2708   | 28.02 0/0 |

2. Tableau des résultats des examens microscopiques du sang de sujets habitant des localités paludéennes (jusqu'au 31 décembre 1909).



| NOMBRE<br>D'EXAMINÉS            | Parasités par l'Hématozoaire. |                    |         | CORPS<br>en<br>demi-lune. | CORPS<br>en<br>pessaire. | Avec<br>grosse<br>rate. |
|---------------------------------|-------------------------------|--------------------|---------|---------------------------|--------------------------|-------------------------|
|                                 | Tierce<br>maligne.            | Tierce<br>bénigne. | Quarte. |                           |                          |                         |
| 17 fébricitants ....            | 2                             | 8                  | 1       | 1                         | 1                        | 12                      |
| 40 non fébricitants.            | 1                             | 6                  | 0       | 2                         | 6                        | 21                      |
| 57 TOTAUX...                    | 3                             | 14                 | 1       | 3                         | 7                        | 33                      |
| 18 à hématozoaire du paludisme. |                               |                    |         |                           |                          |                         |

3. *Fièvre bilieuse hémoglobininurique.* — Le Dr de Cool a obtenu de bons résultats, dans deux cas de bilieuse hémoglobininurique, par un traitement au moyen du sérum antidiphthérique.

4. Le sang d'un enfant indigène, cachectique au dernier degré, couvert de purpura, contenait, par champ d'immersion, 4 à 5 parasites de la tierce maligne, avec granulations de Maurer.

5. Comme chaque année, nous avons constaté la présence de *corps en pessaire* et de *corps en demi-lune*, dans le sang des habitants cachectiques de localités palustres.

6. *Danger colporté par les émigrants kabyles.* — Dans les chantiers de construction de la future ligne de Berrouaghia à Boghari, qui traverse des régions fiévreuses, le réservoir de virus le plus important était représenté par les émigrants kabyles. On a vu, dans l'épidémie de Foum-el-Gueiss (v. plus loin), les rechutes d'ouvriers kabyles précéder les cas de première invasion des indigènes de la localité et des ouvriers européens.

7. *L'index endémique (par les rates)* est, en règle générale, plus élevé chez les indigènes que chez les Européens d'une même localité. Fait exception à cette règle le centre de Toustain (vallée encaissée du Département de Constantine) où l'index des indigènes de la mechta voisine est très faible par rapport à celui des Européens. (Parasites de la tierce maligne et de la tierce bénigne dans le sang de certains Européens.)

L'examen du sang des indigènes montre que sur 60 sujets pris au hasard, dans la mechta en question, 51 présentent une augmentation notable du nombre des grands mononucléaires, signe du paludisme latent.

8. *Localisation du virus.* — Dans les grosses agglomérations le virus paludéen paraît se localiser aux faubourgs, il ne franchit

pas les remparts ou reste cantonné aux premières maisons (Arzew et son faubourg Tourville; Djidjelli et son quartier dit El-Kantara).

Cette localisation tient sans doute à ce que les *Anopheles* trouvant sur place suffisamment de nourriture sanguine, sont peu portés à étendre le champ de leurs incursions.

9. *Rechutes préépidémiques.* — Les ouvriers occupés aux premiers travaux du centre en création de Foun-El-Gueiss étaient surtout composés de Kabyles déjà infectés ailleurs. A la fin de juillet tous furent terrassés par de fortes rechutes : ce n'est que trois semaines plus tard que tous les autres ouvriers européens et indigènes furent atteints à leur tour.

### III. — SUJETS EXPOSÉS.

*Immunité relative des anciens infectés.* — Au cours d'épidémies survenant à Foun-El-Gueiss et dans un chantier voisin de Té-bessa, seuls restèrent en apparence indemnes les anciens habitants du pays, infectés et réinfectés depuis de longues années dans le pays même.

## ÉTUDES PROPHYLATIQUES

### DIFFICULTÉS DE LA PROPHYLAXIE.

1. Pendant le mois de jeûne des indigènes musulmans, qui, cette année tombait en pleine saison fiévreuse, on n'a pas été obligé d'interrompre la quininisation des grandes personnes; mais la dose de quinine remise dans la journée pour être ingérée la nuit suivante a été diminuée, pour éviter du gaspillage. (Le jeûne du Ramadan est rompu la nuit.)

C'est en ce seul mois de l'année que les dragées de quinine n'ont pas été absorbées sous les yeux des quininisateurs, en ce qui concerne les grandes personnes. La quininisation des enfants a été continuée comme de coutume.

2. La négligence de jardiniers qui créaient des gîtes à larves en laissant fermés, plus que de raison, de petits barrages, a occasionné un surcroît de travail et de dépenses à Mondovi pour la défense de cette localité.

3. L'inertie de certains indigènes, propriétaires riverains

de l'ancien lit de l'Oued-Djer, dans la Mitidja, a contrarié la destruction des importants gîtes à Anophélines de cette région. Alors que les propriétaires français riverains ont laissé écrêter les berges du lit de l'oued, pour permettre le comblement du ravin et que certains d'entre eux ont fourni les ouvriers nécessaires, les indigènes ont refusé de laisser écrêter les berges leur appartenant. La berge A, appartenant à des indigènes, est restée à pic. La berge B, appartenant à des Français, a été écrêtée et des plantations de tabac, de céréales, y ont été faites. Une bande de 5 à 6 mètres, sur 4 kilomètres de long, a ainsi été gagnée par l'agriculture, tout en permettant d'effectuer la destruction d'un important foyer de paludisme.

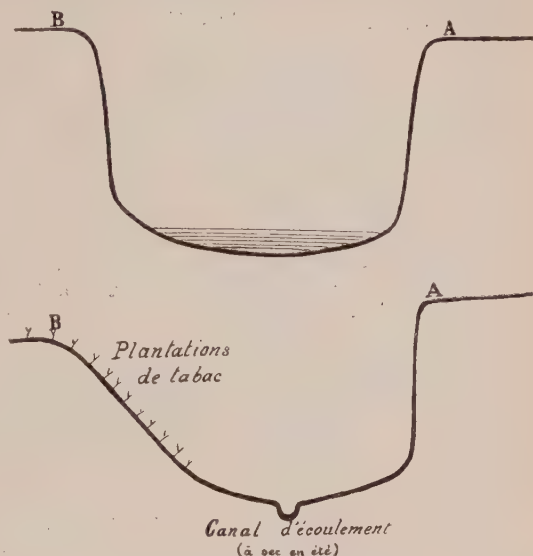


Fig. 3. — Ancien lit de l'Oued-Djer, avant et après les travaux.

## PROCÉDÉS DE LA PROPHYLAXIE

### I. — ELOIGNEMENT DU RÉSERVOIR DE VIRUS ET DES GITES.

Dans l'Oued-Rhir, l'éloignement des gîtes a été effectué en différents points par les soins du capitaine Flye Sainte-Marie.

### II. — MESURES ANTILARVAIRES.

1. Le service antipaludique a compris en 1909 le même personnel qu'en 1908, fonctionnant de la même façon et dans les mêmes localités.

2. Nous citerons un nouvel exemple de « petite mesure antilarvaire » peu coûteuse et très efficace. A Montebello, les mesures

antilarvaires avaient consisté, depuis cinq ans, en faucardements et pétrolages, durant l'été, de l'eau contenue dans les canaux de dessèchement du lac Halloula. Cette eau provient, en été, uniquement d'une source (Ain Sidi Rached). Cette année, 4 petits barrages de dérivation, construits très simplement, ont été établis sur le petit canal qui conduit cette eau aux canaux situés dans la cuvette du lac. Ces barrages sont alternativement ouverts et fermés tous les 6 jours : deux permettent le détournement de l'eau sur la rive gauche pendant 6 autres jours. Le terrain voisin est très sec en été, parsemé de tamaris et de paille de marais, il ne sert qu'au pacage : il absorbe en 6 jours toute l'eau répandue, et les larves n'ont pas le temps d'évoluer. De cette façon les canaux de la cuvette du lac restent à sec.

3. Des plantations de *Taxodium distichum* (voir Campagne antipaludique de 1908, p. 170) ont été faites : dans la Mitidja, à Birtouta, à la Chiffa, dans l'ancien lit de l'oued Djer, à Bône, à Mondovi, et aux bords du lac Fezzara. Les plantations faites dans la Mitidja dans les localités où l'humidité du sol a été constante, ont bien réussi : celles du lac Fezzara ont séché, nous continuons l'expérience en faisant planter les pieds de *Taxodium* le plus loin possible dans la cuvette du lac.

4. Les essais d'élevage de *Cyprionodon*, dans les gîtes naturels, ont réussi. Mais (voir plus haut) sur les bords des mares des larves d'Anophélines peuvent se mettre à l'abri de ces poissons.

5. Les travaux d'assèchement de l'ancien lit de l'oued Djer (voir la Campagne antipaludique de 1908, p. 53) ont donné un résultat excellent. Le caractère original de ces mesures consiste, au lieu de combler le lit de l'Oued, ce qui aurait été très onéreux, à avoir fait disparaître seulement la surface mouillée.

6. *Cactus*. — Des essais de destruction des larves de Culicides au moyen de raquettes de cactus broyées ne nous ont pas donné de résultats satisfaisants. Les seules larves qui meurent sont celles qui sont retenues par les fibres dilacérées des raquettes.

7. *Incendies de broussailles en pays marécageux*. — Nous notons le bon effet des incendies de broussailles (tamaris, paille de marais) que les habitants de Montebello ont coutume d'allumer chaque automne dans la cuvette du lac Halloula. L'eau des pluies qui surviennent ensuite trouve moins d'obstacles à son écoulement.



## II bis. — MESURES CONTRE LES ADULTES

*Destruction des Culicides adultes au moyen de pièges.* — Nous avons expérimenté avec succès les trous-pièges en bois (modèle du Dr. Blin), modifiés de la façon suivante : la porte mobile est vitrée de façon à apprécier du dehors la quantité de Moustiques capturés. Un de ces pièges a été placé au plafond de la salle d'attente de la gare de Mondovi dans un coin sombre ; chaque matin, les Anophélines capturés étaient comptés et asphyxiés : en 8 jours, du 30 octobre au 8 novembre, le total des Anophélines capturés dans un seul piège a été de 50 *Anopheles maculipennis* femelles, et de 12 *Anopheles maculipennis* mâles. Ce résultat est encourageant si l'on considère le petit nombre d'Anophélines constatés à la même époque dans la localité.

De bons résultats ont été aussi donnés par l'emploi de pièges imaginés par l'Inspecteur antipaludique : on munit de vitres engluées les soupiraux des caves, refuges à Anophélines.

## III. — QUININISATION

La mise en vente au public des étuis de dragées du Service antipaludique est en vigueur à partir du 1<sup>er</sup> janvier 1910. Les pharmaciens vendent au public les flacons scellés contenant 10 grammes de bichlorhydrate de quinine en 50 dragées, composées de 20 centigrammes de quinine et de 30 centigrammes de sucre chacune, au prix de 1 fr. 30 le flacon.

Des dépôts de quinine sont confiés à des agents de services publics, qui bénéficient d'une remise de 10 %.

Enfin le service antipaludique paye les dragées au prix de revient, sans que les pharmaciens y aient un bénéfice appréciable.

*Essai de différents modes de quininisation.* — La quininisation a été quotidienne (20 centigrammes *pro die*) à Mondovi, Penthièvre, Béni-Messous, Habra.

Elle a eu lieu tous les 3 jours (60 centigrammes chaque fois pour les adultes ; doses proportionnées pour les enfants : 20 et 40 centigrammes) à Birtouta, Attatba. Elle a eu lieu tous les 6 jours (60 centigrammes chaque fois pour les adultes ; doses proportionnées pour les enfants) à Montebello, Tourville, Goujili, Région de l'ancien lit de l'Oued-Djer, Marengo, Boufarik, Chiffa.

*Résultats des différents modes de quininisation.* — La palpation des rates nous donne les résultats suivants :

|  | Amélioration.      |           | Pas de modification. |                           | Aggravation.                         |             |
|--|--------------------|-----------|----------------------|---------------------------|--------------------------------------|-------------|
|  | Revenues normales. | Diminuées | Restées normales.    | Restées de même grosseur. | De normales devenues hypertrophiées. | Augmentées. |
| Quininisation quotidienne 20 cgm. :<br>Mondovi, Penthievre, Beni-Messous,<br>Habra.....  | 15                 | 19        | 326                  | 36                        | 3                                    | 4           |
|  | 8,5 0/0            |           | 89,8 0/0             |                           | 1,7 0/0                              |             |
| Tous les 3 jours 60 cgm. :<br>Birtouta, Attaba.....  | 3                  | 5         | 49                   | 11                        | 3                                    | 2           |
|  | 11 0/0             |           | 82,2 0/0             |                           | 6,8 0/0                              |             |
| Tous les 6 jours 60 cgm. :<br>Montebello, Tourville, Goujili, Région<br>de l'ancien lit de l'Oued Djer, Ma-<br>rengo, Boufarik, La Chiffa..... | 10                 | 26        | 208                  | 27                        | 5                                    | 9           |
|  | 12,6 0/0           |           | 82,4 0/0             |                           | 5 0/0                                |             |

Les meilleurs résultats sont donc donnés par la quininisation quotidienne. La quininisation tous les 3 jours, ou tous les 6 jours, donne aussi de bons résultats.

Ce sont les dragées de bichlorhydrate de quinine qui nous ont donné le meilleur résultat et qui ont été acceptées le plus facilement. Les chocolatinés au tannate de quinine nous ont rendu service dans quelques cas, chez les jeunes enfants incapables d'avaler les dragées.

Chez les nourrissons, la seule méthode qui nous ait réussi, et qui a pu être appliquée en plusieurs localités, consiste à faire avaler une cuillerée de solution de quinine.

Nous citons, comme fait exceptionnel, le cas d'un enfant indigène de *six mois*, à qui sa mère faisait avaler devant nous une dragée du service antipaludique.

Le nombre total des personnes quininisées régulièrement par des quininisateurs est de 2,900. Dans ces chiffres ne sont pas comptées les personnes quininisées par les différents médecins collaborateurs. (Voir la partie spéciale.)

La quininisation a été confiée, dans les champs de démonstration et dans les localités à réservoir de virus abondant, à des Européens. En 1909 furent employés 15 quininisateurs européens (10 hommes, 5 femmes) qui, en général, nous ont donné satisfaction.

Nous n'avons qu'à nous louer du concours très précieux des institutrices qui, au nombre de 12, et des instituteurs qui, au nombre de 6, ont quininisé les enfants des écoles au printemps et à l'automne.

La quininisation a dû être continuée jusqu'à la fin de décembre à Mondovi.

Dans les champs de démonstration, chez les traités, l'index endémique est descendu, du printemps à l'automne, de 17,7 0/0 à 16.8 0/0 tandis qu'il est monté, chez les témoins pendant le même laps de temps, de 22.8 0/0 à 28,5 0/0.

#### IV. — DÉFENSE MÉCANIQUE.

Chaque année voit augmenter le nombre des fonctionnaires et des particuliers dont les logements sont grillagés.

#### MODES D'ÉVALUATION DES RÉSULTATS DE LA PROPHYLAXIE.

Comme les années précédentes, nous avons choisi une localité témoin où nulle prophylaxie n'était tentée, dans le voisinage de chaque localité soumise à la prophylaxie antipaludique.

Les recherches de contrôle ont été basées sur la comparaison du nombre des Anophélines larves et adultes ainsi que sur la comparaison du pourcentage de grosses rates au printemps et à l'automne, d'une part dans la localité défendue, d'autre part dans la localité témoin.

#### PROPAGANDE.

On continue à assurer le placement dans chaque wagon des chemins de fer d'Algérie, dans les bureaux de poste, mairies, etc. de petites affiches « contre le paludisme ». Chaque école est munie d'une planche murale coloriée. Des brochures, conférences sur le paludisme, recommandations pour se défendre contre le paludisme (illustrées) sont distribuées par milliers chaque année par les soins du Gouvernement général.

Des conférences sur le paludisme sont faites par certains mé-

decins et des instituteurs, à l'aide de 6 séries de clichés à projection fournies par le Gouvernement général. Certains instituteurs apprennent à leurs écoliers à reconnaître les Anophélines dans les mares et oueds, et leur enseignent la façon de les détruire, ce qui constitue d'excellentes leçons de choses.

## RÉSUMÉ DE LA PARTIE SPÉCIALE

### *Champs de démonstration.*

*Département d'Alger : Montebello* (Mesures antilarvaires et quininisation).

Avant la campagne :

En 1904, 75 anciens infectés, 12 indemnes, il se produit 11 premières infections.

Après la campagne :

En 1905, 44 anciens infectés, 26 indemnes, il se produit 1 première infection.

En 1906, 21 anciens infectés, 71 indemnes, il se produit 0 première infection.

En 1907, 13 anciens infectés, 63 indemnes, il se produit 0 première infection.

En 1908, 20 anciens infectés, 54 indemnes, il se produit 0 première infection.

En 1909, 18 anciens infectés, 68 indemnes, il se produit 0 première infection.

Depuis le début de la campagne (1903) il y a eu à Montebello 75 naissances. Aucun de ces enfants n'a eu le paludisme jusqu'à présent. Le fait est unique dans l'histoire de Montebello.

Localités du voisinage, non défendues, pouvant servir de témoins :

1905. 9 personnes indemnes, 8 premières infections.

1906. 29 cas graves de première invasion (1 mort par accès pernicieux).

1907. 7 personnes indemnes, 4 premières infections.

1908. 3 personnes indemnes, 1 cas de première invasion.

1909. 5 personnes indemnes, 2 cas de première invasion.

*Départements d'Oran : Tourville* (Mesures antilarvaires et quininisation).

Avant la campagne :

1905. Sur 82 enfants, 58 grosses rates (70.7 0/0).

Après la campagne :

1906. Sur 113 enfants, 26 grosses rates (23 0/0). Sur 900 habitants 1 première infection.

1907. Sur 65 enfants, 4 grosses rates (6.1 0/0). Sur 1,000 habitants, 1 première infection.

1908. Sur 148 enfants, 5 grosses rates (3.30 0/0). Sur 1,000 habitants, 0 première infection.



1909. Sur 188 enfants, 8 grosses rates (4.2 0/0) Sur 973 habitants, 0 première infection.

Depuis le début de la campagne (1906), il y a eu à Tourville 106 naissances. Deux enfants seulement se contaminèrent (1 en 1906), (1 en 1907).

*Sainte-Léonie* (Mesures antilarvaires et quininisation, celle-ci, défécutieuse).

Avant la campagne :

1905. Sur 30 enfants, 15 grosses rates.

1906. Sur 49 enfants, 18 grosses rates (36 0/0). Sur 300 habitants, 2 premières infections dont une mortelle.

Après la campagne :

1907. Sur 60 enfants, 16 grosses rates (25 0/0). Sur 300 habitants, 0 première infection.

1908. Sur 78 enfants, 10 grosses rates (12 0/0). Sur 300 habitants, 2 premières infections.

1909. Sur 127 enfants, 7 grosses rates (4,1 0/0). Sur 346 habitants, 0 première infection.

Localités du voisinage, non défendues, pouvant servir de témoins.

1907. 2 personnes indemnes, 2 premières infections dont une mortelle.

1908. 1 personne indemne, 1 première infection.

1909. 1 personne indemne, 1 première infection.

*Département de Constantine : Mondovi.*

Avant la campagne :

1906. Plusieurs cas d'hémoglobinurie et plusieurs cas de première invasion chez les nouveau-nés.

Après la campagne :

1907. Sur 773 personnes, 3 cas de première invasion.

1908. Sur 1,300 — 2 — — —

1909. Sur 1,500 — 2 — — —

L'Index endémique de Mondovi :

en automne 1906 est de 78.8 0/0 ;

— 1907 — 42.5 0/0 ;

— 1908 — 32.6 0/0 ;

— 1909 — 28.5 0/0 ;

Localités voisines témoins de Mondovi :

1907. 19 cas de première invasion.

1908. Nombreuses rechutes graves.

1909. Sur 260 personnes, 2 cas de première invasion.

*Penthièvre*

Après la campagne :

En 1907 sur 200 Européens, 2 cas de première invasion (bénins).

En 1908 sur 200 Européens, 1 cas bénin de première invasion.

En 1909 sur 200 Européens, 0 cas de première invasion.

L'Index endémique de Penthièvre :

En automne 1907 est de 40 0/0.

En automne 1908 est de 32.1 0/0.

En automne 1909 est de 23.5 0/0.

Localités voisines témoins de Penthievre :

En 1907 1 cas de première invasion.

En 1908 cas de paludisme nombreux.

En 1909 sur 260 personnes 2 cas de première invasion.

#### CAMPAGNES ANTIPALUDIQUES.

Elles ont consisté surtout en quininisations sous la direction des médecins collaborateurs du service antipaludique. Ils se déclarent satisfaits des résultats obtenus et qu'ils ont exposés dans le Rapport général.

Ont été distribués 450 kilos de dragées de quinine, à titre préventif ou curatif.

Des mesures antilarvaires ont été appliquées, en dehors des champs de démonstration : par le Dr Creutz à Arlal, par le Dr Susini à Brazza, par le Dr Pagès à Taher, et par M. Pellegrin, Inspecteur antipaludique, à Gambetta et à Aïn-Mokra.

Les lecteurs qui désireraient avoir le Rapport *in-extenso*, sont priés de s'adresser à M. le Secrétaire de la Commission du paludisme, Gouvernement général, Alger.

---

**NOTA.** — Un errata, relatif à un mémoire de M. SHOUDAKEWITCH, paru en septembre, sera donné dans le numéro de décembre.

---

*Le Gérant : G. MASSON.*

Sceaux. — Imprimerie Charaire.



Fig. 1.

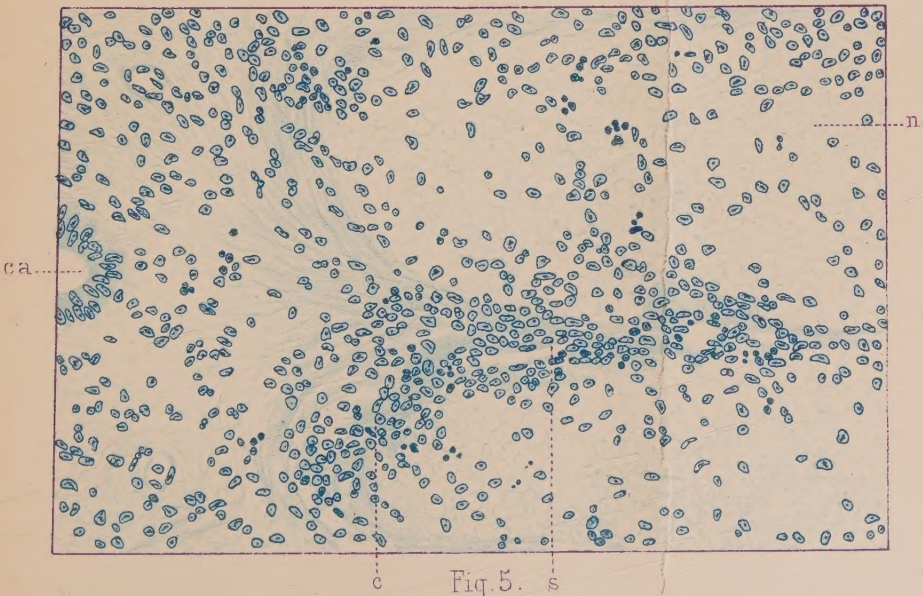
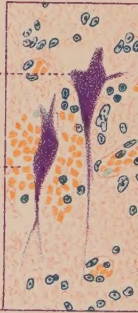
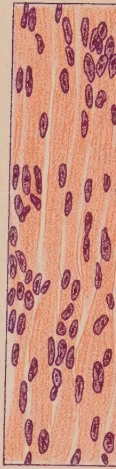
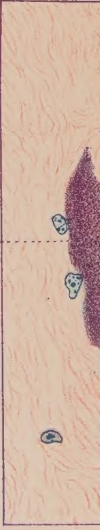


Fig. 5.





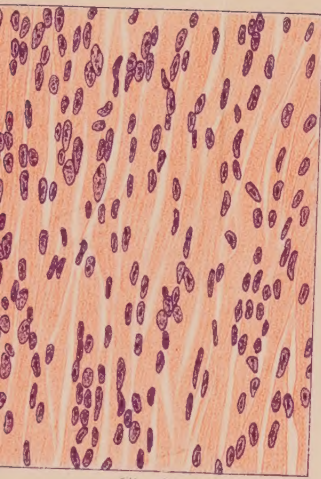


Fig. 2.

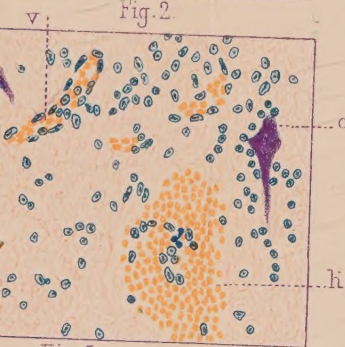


Fig. 4.

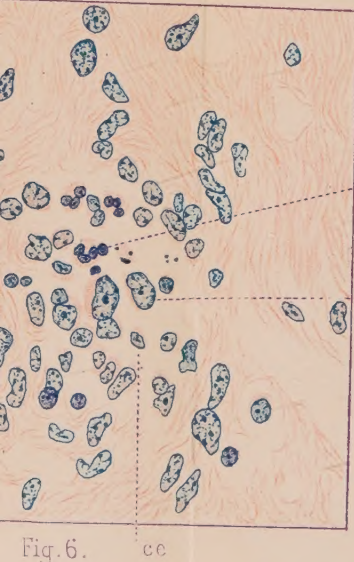


Fig. 6.

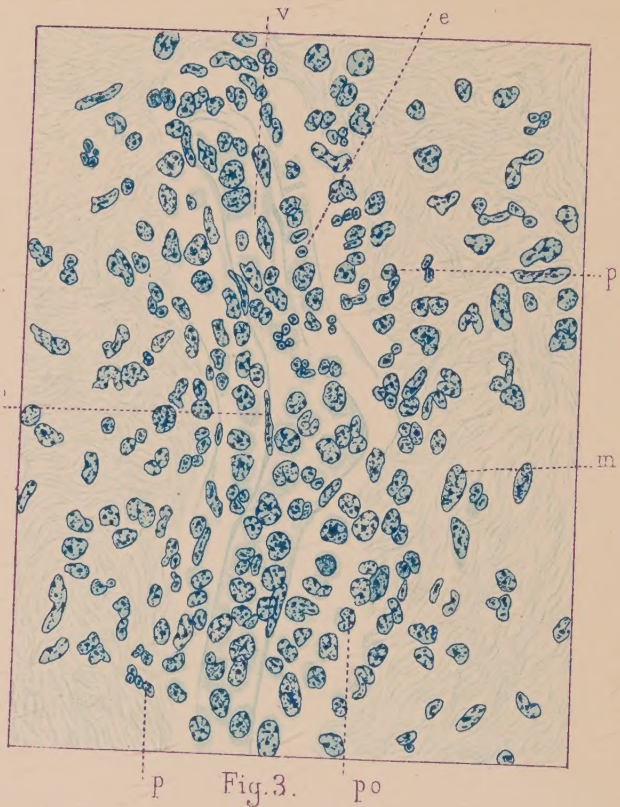


Fig. 3.

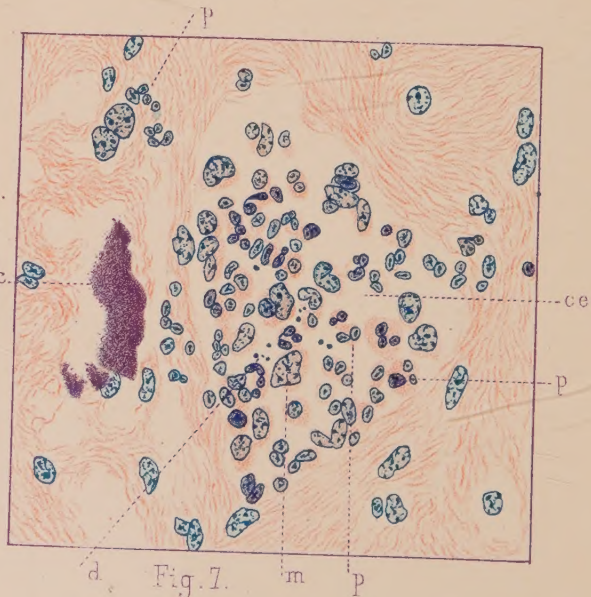


Fig. 7.



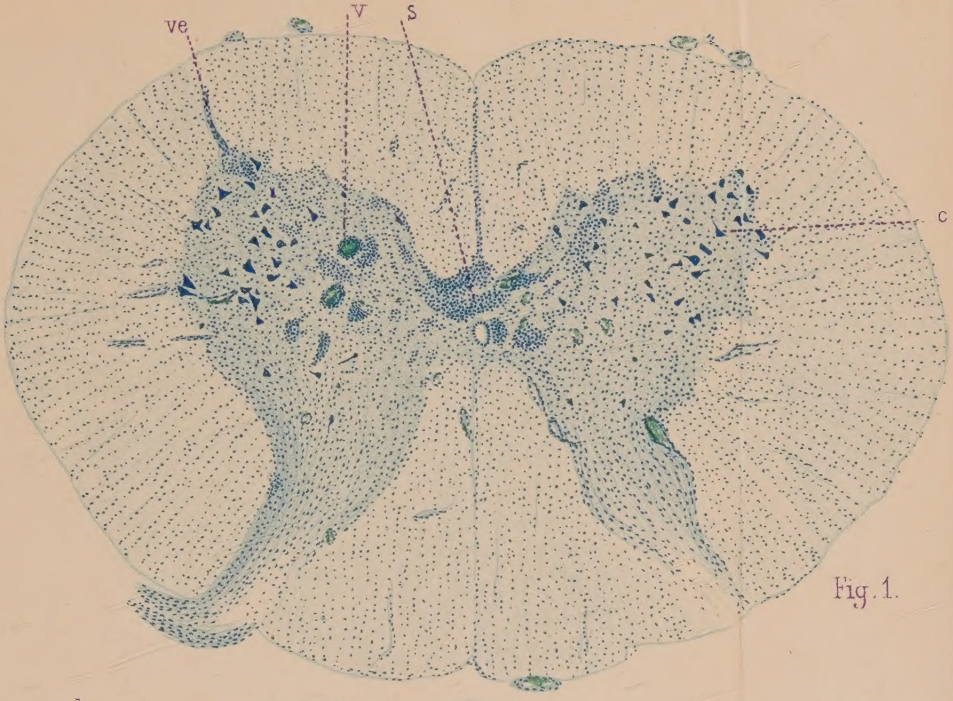


Fig. 1.

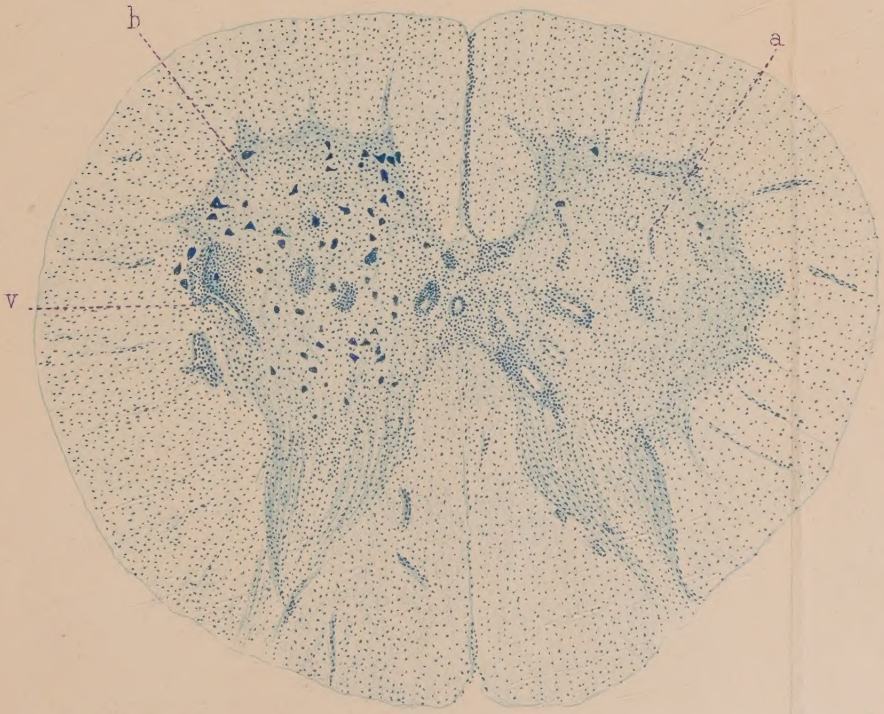


Fig. 3.







Fig. 2.



Fig. 4.

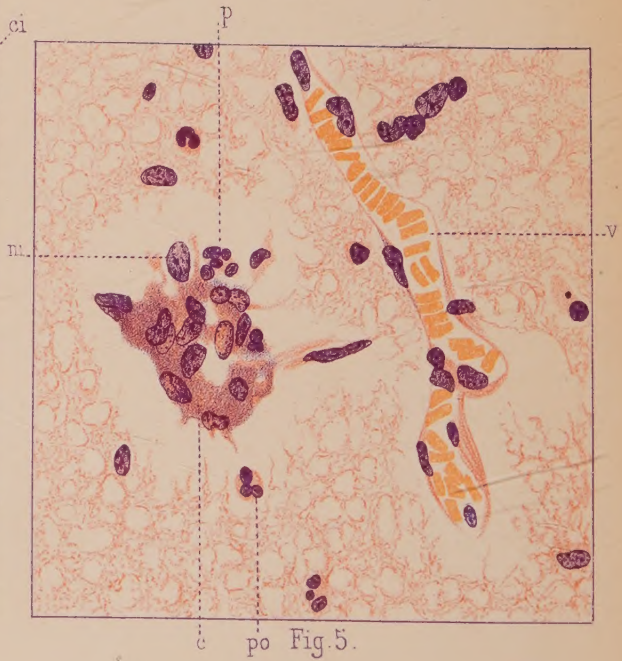


Fig. 5.